

Auswertung von Redox titrationen und von kinetischen Untersuchungen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
des

Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

ERNST GLASER

aus Ertingen

Marburg 1977

Druck: Mauersberger, Marburg

Auswertung von Redox titrationen und von kinetischen Untersuchungen

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps - Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

ERNST GLASER

aus Ertingen

Marburg 1977

Druck: Mauersberger, Marburg



Vom Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität
Marburg/Lahn

als Dissertation angenommen am:

29.11.1977

Tag der mündlichen Prüfung:

14.12.1977

Berichterstatter:

Prof.Dr. S.Ebel

Mitberichterstatter:

Prof.Dr. G.Stork

Mitberichterstatter:

Prof.Dr. P.G.Schmidt

Die vorliegende Arbeit entstand an dem von Herrn
Prof.Dr.Dr.h.c. Horst Böhme und Herrn Prof.Dr.
Klaus Hartke geleiteten Institut für Pharmazeutische
Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Univer-
sität Marburg/Lahn auf Anregung und unter Leitung
von

Herrn Prof.Dr. Siegfried Ebel .



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552327_0022

Übersicht

Ziel der Arbeit ist es, Probleme der pharmazeutischen Forschung unter mathematischen Aspekten zu behandeln. Als Beispiele sind u.a. Redox titrationen ausgewählt. Dafür sind bislang noch keine allgemeingültigen Auswerteverfahren bekannt. Um solche Methoden herzuleiten und auszutesten, werden zuerst theoretische Studien angestellt. An praktischen Beispielen der Arzneimittelbestimmung werden die geschaffenen Verfahren erläutert und verifiziert. Aus dem Bereich der Enzymkinetik sind die Michaelis-Menten-Kinetik und die Substratüberschußhemmung beschrieben. Hierbei wird fast immer nach der Lineweaver-Burk-Methode ausgewertet, die aber nachweislich zu falschen Ergebnissen führen muß. Die Berechnung der Wachstumskonstanten am Beispiel der Tetraphenylboratfällung ist das Thema aus der Niederschlagskinetik. Rechnitz und Mc Clure geben zwar eine Lösung zur Bestimmung der Wachstumskonstanten an, bei deren Herleitung ließen sie aber einschneidende Vereinfachungen zu. Diese Gleichung wird exakt gelöst. Zum Schluß wird noch ein Verfahren angegeben, mit dessen Hilfe es möglich ist, Blutspiegel-Kurven mittels der Bateman-Funktion auszuwerten.

Die Probleme werden jeweils mathematisch diskutiert und Beispiele angegeben.

Inhaltsverzeichnis

Übersicht

Inhaltsverzeichnis

Zeichenerklärung

Seite

EINLEITUNG	1
I REDOXTITRATIONSKURVEN	2
I.1 THEORETISCHE KURVEN	3
I.1a Allgemeine Betrachtung	4
I.1b Parameter: Konzentration	7
I.1c Parameter: Umsatzvariable	13
I.1d Übereinstimmung der beiden Rechenmethoden	18
I.1e Aktivitätskoeffizient	19
I.1f Programmbeschreibung	20
I.1g Beispiele	26
I.2 POTENTIOMETRISCHE INDIKATION VON REDOXTITRATIONEN	30
I.3 AUSWERTUNG VON REDOXTITRATIONSKURVEN	40
I.3a Das Tubbs-Verfahren	40
I.3b Das Fortuin-Keller-Richter-Verfahren	44
I.3c Ermittlung der Standardpotentiale E^0 aus praktischen Titrationskurven	48
I.3d Beispiele	51
I.4 DARSTELLUNG VON KURVEN MITTELS APPROXIMIERENDER SPLINE	56
I.4a Interpolation mittels Splinefunktionen	57
I.4b Approximation durch Splinefunktionen	59
-1- Ausgleichende kubische Spline	60
-2- exponentielle Splineapproximation	63

	Seite
-3- gebrochen rationale Splinefunktionen (2 Punkte)	66
-4- gebrochen rationale Splinefunktionen (3 Punkte)	68
I.4c Verfahrensbeschreibung	72
I.4d Glätten von Kurven	75
-1- Glätten von Meßdaten mit Polynomen dritten Grades durch vier Punkte	75
-2- Glätten mit Polynomen dritten Grades durch fünf Punkte	76
-3- Glättung mit Polynomen fünften Grades durch neun Meßpunkte	76
I.4e Diskussion	77
 II ENZYMKINETIK	 80
II.1 MICHAELIS-MENTEN-KINETIK	81
II.1a Bestimmung der Michaelis-Konstanten und der maximalen Reaktionsgeschwindigkeit	82
II.1b Beispiele	87
II.2 SUBSTRATÜBERSCHUSSEHEMMUNG	92
II.2a Bestimmung der maximalen Reaktionsgeschwindigkeit sowie der Michaelis- und Hemmkonstanten	92
II.2b Beispiele	99
 III NIEDERSCHLAGSKINETIK	
BERECHNUNG DER WACHSTUMSKONSTANTEN AM BEISPIEL DER TETRAPHENYLBORATFÄLLUNG	104
III.1 DIE METHODE NACH RECHNITZ UND MC CLURE	105
III.2 EXPLIZITE LÖSUNG DER ZUGRUNDELIEGENDEN GLEICHUNG	107
III.3 BEISPIELE	112

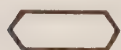
IV	AUSWERTUNG VON BLUTSPIEGELKURVEN	
	MIT HILFE DER BATEMAN-FUNKTION	115
IV.1	DIE BATEMAN-FUNKTION	116
IV.2	DAS AUSWERTEVERFAHREN	117
IV.2a	Vorbesetzung der Näherungswerte	118
IV.2b	Verbesserung der Näherungswerte	119
IV.2c	Cholesky-Newton-Verfahren	120
IV.3	BEISPIELE	122
	Dank und Anerkennung	126
	Literaturverzeichnis	127
	Lebenslauf	

Zeichenerklärung

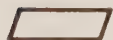
v_R	Titerzugabevolumen
v_A	(Analysen-) Vorlagevolumen
v_{ges}	Gesamtvolumen
c_A	Vorlagekonzentration in mol/l
c_B	Vorlagekonzentration unter Berücksichtigung der Verdünnung
	$c_B = c_A \cdot v_A / v_{ges}$
c_R	Titerkonzentration in mol/l
c_T	Titerkonzentration unter Berücksichtigung der Verdünnung
	$c_T = c_R \cdot v_R / v_{ges}$
K	Gleichgewichtskonstante
E^0	Standardpotentiale
ΔE	theoretisch berechnetes bzw. gemessenes Potential
v_E	Äquivalenzpunktvolumen
v_{max}	Reägensvolumen vor der größten Potentialdifferenz bzw. in der Kinetik größte Reaktionsgeschwindigkeit
ox	oxidierte Form von Reaktanden
red	reduzierte Form von Reaktanden
s1, s2, s3, s4	Reaktionspartner der Spezies OH^- , H_3O^+ oder H_2O
a_x	Aktivität der Spezies x
$[x]$	Konzentration der Spezies x
$f_{\pm}$	mittlerer Aktivitätskoeffizient
μ	Ionenstärke
c_i	allgemeine Bezeichnung von Konzentrationen
U	Elektronenumsatzvariable der Dimension Elektronen/Liter
z_i	allgemeine Bezeichnung der Ladungszahlen von Ionen
$\Delta_0, \Delta_1, \dots$	Potentialdifferenzen
Δv_R	Volumeninkrement
Δx	Abszisseninkrement
f	Heterovalenzfaktor

v	Reaktionsgeschwindigkeit
K_g	Wachstumskonstante
K_M	Michaelis-Konstante
K_H	Hemmkonstante
K_1	Invasionsgeschwindigkeit
K_2	Eliminationsgeschwindigkeit
$t_{\max}$	Zeitpunkt des Blutspiegelmaximums
dc, dt	Integrationsvariable
w	Krümmung
$A, B, \dots$	Matrizen
$r, v, \dots$	Vektoren
A^{-1}	Inverse zur Matrix A
A^T	transponierte Matrix von A
O	Nullmatrix
E	Einheitsmatrix
FQS	Fehlerquadratsumme

Die Symbole in den Flußdiagrammen bedeuten :



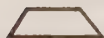
Kommentare und Marken



Ein- bzw. Ausgabe allgemein



Ausgabe auf einem Drucker



Schleifeneingang



Logische Verzweigung: konventionsgemäß wird der waagerechte Ausgang für "ja" verwendet; wird im Flußdiagramm davon abgewichen, so ist der ja-Ausgang gekennzeichnet.

EINLEITUNG

Während die Theorie der Säure-Base - Titrationsen weitgehend abgehandelt ist [15,35], existiert bislang noch kein theoretisches Verfahren, Redox titrationen unter Einbeziehung sämtlicher Eventualitäten zu behandeln. Eine Möglichkeit der Diskussion theoretischer Redox titrationen wird in Kapitel I gegeben. Darauf aufbauend werden Möglichkeiten zur Auswertung von praktischen Redox titrationen ausgeführt. Dies bedeutet sowohl die Ermittlung der Vorlagekonzentration als auch der Standardpotentiale der Redoxsysteme. Außerdem sind Verfahren zur Approximation der (Titrations-) Kurvenäste angegeben.

Kapitel II behandelt Bestimmungsmethoden aus dem Gebiet der Enzymkinetik. Es wird am Beispiel der Michaelis-Menten-Kinetik und der Substratüberschuß-hemmung gezeigt, daß es bessere, d.h. genauere Möglichkeiten gibt, die kinetischen Konstanten zu bestimmen als die bekannte Lineweaver-Burk-Auswertung. Dabei sollen keineswegs die biochemischen Methoden diskutiert, sondern einzig und allein die Auswertung dieser Bestimmungen untersucht werden.

Die Berechnung der Wachstumskonstanten am Beispiel der Tetraphenylborat-fällung ist Thema des dritten Abschnittes. Die Näherungsbestimmung der Wachstumskonstanten aus der Niederschlagskinetik nach Rechnitz und Mc Clure [36] wird diskutiert und die von ihnen angegebene Gleichung explizit gelöst.

Zum Schluß wird noch in Abschnitt IV eine Methode beschrieben, mit deren Hilfe Blutspiegel-Kurven ausgewertet werden können. Das Verfahren beruht auf der Theorie der Bateman-Funktion und führt selbst bei geringster Datendichte und i.a. sehr fehlerbehafteten Meßgrößen zu einem sinnvollen Ergebnis.

Sämtliche beschriebenen Rechenverfahren sind so gestaltet, daß in jedem Falle numerische Stabilität und größte Rechengeschwindigkeit gewährleistet sind. Ein weiterer Gesichtspunkt ist die Verwendbarkeit der Methoden für programmierbare Tischrechner.

I REDOXTITRATIONSKURVEN

I.1 THEORETISCHE KURVEN

I.1a Allgemeine Betrachtung

I.1b Parameter: Konzentration

I.1c Parameter: Umsatzvariable

I.1d Übereinstimmung der beiden Rechenmethoden

I.1e Aktivitätskoeffizient

I.1f Programmbeschreibung

I.1g Beispiele

I.2 POTENTIOMETRISCHE INDIKATION VON REDOXTITRATIONEN

I.3 AUSWERTUNG VON REDOXTITRATIONSKURVEN

I.3a Das Tubbs-Verfahren

I.3b Das Fortuin-Keller-Richter-Verfahren

I.3c Ermittlung der Standardpotentiale E^0 aus praktischen Titrationskurven

I.3d Beispiele

I.4 DARSTELLUNG VON KURVEN MITTELS APPROXIMIERENDER SPLINE

I.4a Interpolation mittels Splinefunktionen

I.4b Approximation durch Splinefunktionen

- 1 - Ausgleichende kubische Spline

- 2 - exponentielle Splineapproximation

- 3 - gebrochen rationale Splinefunktionen (2 Punkte)

- 4 - gebrochen rationale Splinefunktionen (3 Punkte)

I.4c Verfahrensbeschreibung

I.4d Glätten von Kurven

- 1 - Glätten von Meßdaten mit Polynomen dritten Grades durch vier Punkte

- 2 - Glätten mit Polynomen dritten Grades durch fünf Punkte

- 3 - Glätten mit Polynomen fünften Grades durch neun Meßpunkte

I.4e Diskussion

I REDOXTITRATIONS-KURVEN

I.1 THEORETISCHE KURVEN

Sinn und Zweck der Berechnung von theoretischen Titrationskurven sind sehr vielschichtig. Zum Beispiel lassen sich auf diese Weise sehr gut die Einflüsse der verschiedensten Parameter untersuchen. So kann man durch Veränderung von nur einigen Größen die durch Ionenstärke, Aktivitätskoeffizient, pH, Temperatur usw. bedingten Effekte untersuchen. Oder es ist möglich, schon vor der praktischen Titration die Auswirkungen von Fremdionen auf den Kurvenverlauf besser kennenzulernen. Ebenso erhält man präzise Aussagen über Lage und Potential des Äquivalenzpunktes, was wiederum zur Überprüfung von graphischen und numerischen Endpunktbestimmungsverfahren oder für Endpunktstitrationen herangezogen werden kann. Auch lernt man bei der theoretischen Untersuchung Probleme kennen und zu behandeln, die bei der Erstellung von Auswerteverfahren Bedeutung haben.

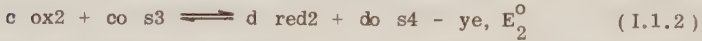
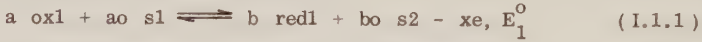
Die Bedingungen, die an das Berechnungsverfahren gestellt werden, sind

1. daß in jedem Punkt der Titrationskurve das Potential eine eindeutige Funktion der Reagenszugabe ist,
2. daß das Verfahren auch in unmittelbarer Nähe des Äquivalenzpunktes gilt und
3. daß sowohl die Volumenänderung durch die Reagenszugabe als auch der Aktivitätskoeffizient während der Titration berücksichtigt werden.

In der Literatur sind in den meisten Fällen nur symmetrische (isovalente) Kurven untersucht worden [22, 23, 30]. Werden unsymmetrische (heterovalente) Titrations allgemein abgehandelt, so beschränken sich diese Veröffentlichungen [2, 5, 6, 18, 30] entweder auf die Darstellung nur des Endpunktes und/oder die Autoren lassen Vereinfachungen zu, d.h. sie arbeiten der weitaus einfacheren mathematischen Lösungen willen mit Näherungen. Aktivitätskoeffizienten werden so gut wie nie berücksichtigt.

I.1a Allgemeine Betrachtungen

Eine Red(uktion)-Ox(idation)-Reaktionsgleichung läßt sich aus den zu den beiden (Haupt-) Reaktionspartnern gehörenden Umsetzungsgleichungen zusammensetzen. Allgemein kann man diese folgendermaßen darstellen :



ox bedeutet dabei die oxidierte Form, red entsprechend die reduzierte Form der Reaktanden. s1, s2, s3 und s4 können für H_3O^+ , OH^- oder H_2O stehen. x und y sind die theoretischen Elektronenübergänge, und E_1^0 bzw. E_2^0 bezeichnen die Standardpotentiale der Halbreaktionen.

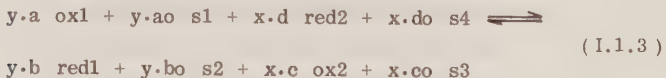
Setzen sich die Reaktionspartner im Verhältnis 1 : 1 um, d.h. gilt $x = y$, so spricht man von isovalenter Titration. Im Falle $x \neq y$ wird sie als heterovalente Titration bezeichnet.

Je nach Vorlage, oxidierte Form für $E_1^0 > E_2^0$ oder reduzierte Form für $E_1^0 < E_2^0$, ergeben sich zwei Typen von Titrationskurven :

i) $E_1^0 > E_2^0$

Vorlage: ox1, Titrans: red2

In diesem Fall lautet die Reaktionsgleichung



und die Titrationskurve nimmt prinzipiell folgenden Verlauf :

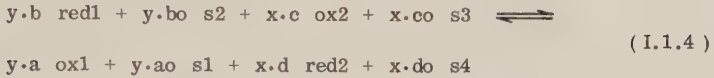


Abb.I.1

$$j) \quad E_1^0 < E_2^0$$

Vorlage: red1, Titrans: ox2

Die Umsetzungsgleichung ergibt sich hier zu



und entsprechend die zugehörige Titrationskurve

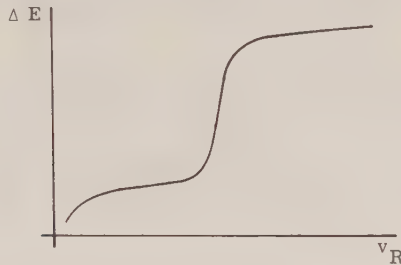


Abb.I.2

Das Potentialverhalten der Redoxreaktion wird durch die Nernst-Petersche-Gleichung beschrieben. Diese lautet für die

1. Halbreaktion:

$$\Delta E_1 = E_1^0 - \frac{RT}{x F} \ln \frac{a_{red1}^b \cdot a_{s2}^{b_o}}{a_{ox1}^a \cdot a_{s1}^{a_o}} \quad (I.1.5)$$

2. Halbreaktion:

$$\Delta E_2 = E_2^0 - \frac{RT}{y F} \ln \frac{a_{red2}^d \cdot a_{s4}^{d_o}}{a_{ox2}^c \cdot a_{s3}^{c_o}} \quad (I.1.6)$$

Da sich in jeder Phase der Titration ein Gleichgewicht der Reaktionsteilnehmer einstellt, gilt generell

$$\Delta E = \Delta E_1 = \Delta E_2 \quad *) \quad (I.1.7)$$

*) Einzelpotentiale sind grundsätzlich nicht meßbar, sondern immer nur eine Potentialdifferenz gegen eine entsprechende Bezugsselektrode. Alle folgenden Überlegungen gelten o.B. d.A. für ein Potential der Bezugsselektrode von 0.0 Volt.

Dies liefert die Grundlage für eine Gleichung, durch die der gesamte Verlauf der Titrationskurve beschrieben werden kann. Aus (I.1.5), (I.1.6) und (I.1.7) ergibt sich somit

$$\Delta E = \frac{x \cdot \Delta E_1 + y \cdot \Delta E_2}{x + y} \quad (I.1.8)$$

$$= \frac{x \cdot E_1^0 + y \cdot E_2^0}{x + y} - \frac{RT}{(x+y)F} \ln \frac{a_{red1}^b \cdot a_{red2}^d \cdot a_{s2}^{bo} \cdot a_{s4}^{do}}{a_{ox1}^a \cdot a_{ox2}^c \cdot a_{s1}^{ao} \cdot a_{s3}^{co}}$$

Die Definitionsgleichung für die Gleichgewichtskonstante lautet

$$K = \frac{a_{ox1}^{y \cdot a} \cdot a_{red2}^{x \cdot d} \cdot a_{s1}^{y \cdot ao} \cdot a_{s4}^{x \cdot do}}{a_{red1}^a \cdot a_{ox2}^{x \cdot c} \cdot a_{s2}^{y \cdot bo} \cdot a_{s3}^{x \cdot co}} \quad (I.1.9)$$

Vergleicht man die Nernstschen Gleichungen für die beiden Halbreaktionen und die Darstellung für die Gleichgewichtskonstante, so stellt man sehr schnell fest, daß sich aus diesen Beziehungen der theoretische Wert für K errechnen läßt. Durch Umformen und Zusammenfassen von (I.1.5) und (I.1.6) auf die Gestalt (I.1.9) erhält man den Ausdruck

$$K = \exp \left\{ \frac{x \cdot y \cdot F}{RT} (E_2^0 - E_1^0) \right\} \quad (I.1.10)$$

Im weiteren werden zwei Möglichkeiten zur Berechnung von theoretischen Kurven angegeben. Da sämtliche Betrachtungen für die beiden Typen (I.1a -i-), $E_1^0 > E_2^0$, und (I.1a -j-), $E_1^0 < E_2^0$, analog verlaufen, soll nur der letztere Fall (I.1.4) beschrieben werden. Dabei benutzt das eine Rechenverfahren die numerischen Werte der Konzentrationen zur Berechnung des Potentials, im anderen Fall wird eine (Elektronen-) Umsatzvariable definiert und der Kurvenverlauf mittels dieses Parameters bestimmt. Schließlich soll noch gezeigt werden, daß sich beide Methoden ineinander überführen lassen, d.h. daß die Eindeutigkeit der Lösungen gewährleistet ist.

I.1b Parameter: Konzentration

Zuerst sollen die Basisgleichungen aufgestellt werden. Sie setzen sich zusammen aus der Potentialgleichung (I.1.8)

$$\Delta E = \frac{x \cdot E_1^0 + y \cdot E_2^0}{x + y} - \frac{RT}{(x+y)F} \ln \frac{a_{\text{red1}}^b \cdot a_{\text{red2}}^d \cdot a_{\text{s2}}^{bo} \cdot a_{\text{s4}}^{do}}{a_{\text{ox1}}^a \cdot a_{\text{ox2}}^c \cdot a_{\text{s1}}^{ao} \cdot a_{\text{s3}}^{co}},$$

aus der Definitionsgleichung der Gleichgewichtskonstanten (I.1.9) und (I.1.10)

$$K = \exp \left\{ \frac{x \cdot y \cdot F}{RT} (E_2^0 - E_1^0) \right\} \\ = \frac{a_{\text{ox1}}^y \cdot a_{\text{red2}}^x \cdot a_{\text{s1}}^{y \cdot ao} \cdot a_{\text{s4}}^{x \cdot do}}{a_{\text{red1}}^y \cdot a_{\text{ox2}}^x \cdot a_{\text{s2}}^{y \cdot bo} \cdot a_{\text{s3}}^{x \cdot co}}$$

und den Basisbeziehungen für die Konzentrationen

$$[\text{red1}] + \frac{b}{a} [\text{ox1}] = c_B = \frac{c_A \cdot v_A}{v_{\text{ges}}} \quad (\text{I.1.11})$$

$$[\text{ox2}] + \frac{c}{d} [\text{red2}] = c_T = \frac{c_R \cdot v_R}{v_{\text{ges}}} \quad (\text{I.1.12})$$

und

$$\frac{[\text{ox1}]}{y \cdot a} = \frac{[\text{red2}]}{x \cdot d} \quad (\text{I.1.13})$$

Dies sind fünf Gleichungen für die fünf unbekannten Größen $[\text{ox1}]$, $[\text{red1}]$, $[\text{ox2}]$, $[\text{red2}]$ und das gesuchte Potential ΔE .

Bezieht man die Konzentrationen $[\text{s1}]$, $[\text{s2}]$, $[\text{s3}]$ und $[\text{s4}]$ - um die Allgemeingültigkeit des Verfahrens zu wahren - in die Rechnung mit ein, so kommen ergänzend die Gleichungen (I.1.14) bis (I.1.17) hinzu:

$$[\text{s1}] = \frac{ao}{a} [\text{ox1}] + \text{Überschuß}_{\text{s1}} \quad (\text{I.1.14})$$

$$[\text{s2}] = \frac{c_o \cdot s2 \cdot v_{\text{s2}}}{v_{\text{ges}}} - \frac{bo}{b} (c_B - [\text{red1}]) \quad (\text{I.1.15})$$

$$[s3] = \frac{c_{o,s3} \cdot v_R}{v_{ges}} - \frac{c_o}{c} (c_T - [ox2]) \quad (I.1.16)$$

$$[s4] = \frac{do}{d} [red2] + \text{Überschuß}_{s4} \quad (I.1.17)$$

Es bedeuten $c_{o,s2}$ die Vorlagekonzentration von s2, d.h. $[s2]$ für $v_R = 0$, und v_{s2} das Volumen; analog ist $c_{o,s3}$ die Konzentration von s3 in der Titerlösung. Der Überschuß von s1 und s4 ermöglicht es, sofern der pH-Wert bei der Reaktion eine Rolle spielt, eventuelle Pufferzusätze zu berücksichtigen. Treten in der Reaktionsgleichung nicht unmittelbar H_3O^+ bzw. OH^- -Ionen auf, so wirken sich Puffer wie sonstige nicht potentialbestimmende Ionen nur auf die Ionenstärke und damit auf den Aktivitätskoeffizienten aus. Dies soll in Kapitel I.1e diskutiert werden.

Für den Äquivalenzpunkt kommt noch eine weitere Beziehung hinzu. Hier gilt außerdem

$$\frac{[red1]}{y \cdot b} = \frac{[ox2]}{x \cdot c} \quad (I.1.18)$$

Es ist nun möglich, ein Verfahren zur Berechnung von theoretischen Titrationskurven zu entwickeln. Doch schon stellen sich Schwierigkeiten ein. Da die Konzentrationen in den Basisgleichungen (I.1.11) und (I.1.12), sowie die Konzentrationsbeziehungen (I.1.14) bis (I.1.17) additiv verknüpft sind, ist es nicht möglich, die Potentialgleichung als einen geschlossenen Ausdruck in Abhängigkeit vom Titrationsvolumen v_R anzugeben. Zudem sind die numerischen Schwierigkeiten, die durch die sehr kleinen Konzentrationen und die sehr große Gleichgewichtskonstante bedingt sind, nicht zu übersehen.

Da sich also die Basisbeziehungen nicht so einfach auflösen und einsetzen lassen, wie man sich dies gern wünschen würde, muß nach einem anderen Weg gesucht werden. Es bietet sich an, den Rechengang für jeden Punkt der Titrationskurve in zwei Schritte aufzuspalten. Man schreibt die Bestimmungsgleichung für die Gleichgewichtskonstante mittels der Beziehungen (I.1.11) bis (I.1.17) in Abhängigkeit von nur einer Konzentration. Da das Volumen v_R fest ist, braucht man nur zuerst die Bestimmungsgleichung (I.1.9) als Funktion für diese Konzentration zu lösen und anschließend aus Gleichung (I.1.8) das Potential zu

berechnen. Zur Lösung von (I.1.9) gibt es mehrere Möglichkeiten, das Problem anzugehen:

1. Logarithmieren der Gleichung und anschließende Nullstellenbestimmung.
Dieses Verfahren hat den Vorteil, daß die auftretenden Zahlenwerte durch das Logarithmieren angeglichen sind. Der Rechenaufwand ist jedoch zu groß.

2. Nullstellensuche der nichttransformierten Gleichung.
Diese Methode hat sich aus numerischen Erwägungen als wenig sinnvoll erwiesen.

3. Umformen der Gleichung auf Polynomgestalt in der Hoffnung, die Nullstellen theoretisch berechnen zu können.
Dies ist nicht gelungen, da auf Grund der allgemein gehaltenen Theorie auch der Grad des Polynoms von Fall zu Fall variiert. Zudem treten durch die Transformation auf Polynomgestalt Summen von Binomialkoeffizienten auf, welche die theoretische Auflösung in Nullstellendarstellung zusätzlich erschweren. Ebenso wenig sinnvoll wie im vorher beschriebenen Fall wäre auch hier eine Nullstellensuche.

4. Entwicklung eines Iterationsverfahrens der Gestalt " $x = \varphi(x)$ ", das möglichst keine "kritischen" Größen mehr beinhaltet und zudem noch sehr schnell arbeitet. Dieses Verfahren soll anschließend beschrieben werden. Um alle Vorteile dabei voll auszunutzen ist es ratsam, den ersten und zweiten Ast, sowie den Endpunkt, getrennt zu untersuchen.

i) 1. Ast

Im ersten Ast der Titrationskurve kann zur Erstellung des Iterationsverfahrens die Konzentration $[ox_2]$ näherungsweise als Null angenommen werden, während dies im hinteren Ast für $[red_1]$ zutrifft. Wählt man nun $[red_1]$ als Parameter und stellt die Konzentration $[ox_1]$, $[red_2]$ und $[ox_2]$ aus den Basisbeziehungen (I.1.11), (I.1.12) und (I.1.13) in Abhängigkeit von $[red_1]$ dar, so gilt:

$$[ox1] = \frac{a}{b} (c_B - [red1]) \quad (I.1.19)$$

$$\begin{aligned} [red2] &= \frac{x \cdot d}{y \cdot a} [ox1] \\ &= \frac{x \cdot d}{y \cdot b} (c_B - [red1]) \end{aligned} \quad (I.1.20)$$

$$\begin{aligned} [ox2] &= c_T - \frac{c}{d} [red2] \\ &= c_T - \frac{x \cdot c}{y \cdot b} (c_B - [red1]) \end{aligned} \quad (I.1.21)$$

Analog lassen sich natürlich auch $[s1]$, $[s3]$ und $[s4]$ als Funktionen von $[red1]$ schreiben.

Da hier $[ox2] \approx 0$ gilt, erhält man aus (I.1.21) schon einen sehr guten Näherungs- und Startwert für die Iteration, nämlich

$$[red1] \approx c_B - \frac{y \cdot b}{x \cdot c} c_T \quad (I.1.22)$$

Setzt man die so gefundenen Beziehungen in die Definitionsgleichung der Gleichgewichtskonstanten (I.1.9) ein, so lautet die Gleichung

$$K = \frac{a_{ox1}^{y \cdot a} \cdot a_{red2}^{x \cdot d} \cdot a_{s1}^{y \cdot a_0} \cdot a_{s4}^{x \cdot d_0}}{a_{red1}^{y \cdot b} \cdot \left(\left(c_T - \frac{x \cdot c}{y \cdot b} (c_B - [red1]) \right) f_{\pm ox2} \right)^{x \cdot c} \cdot a_{s2}^{y \cdot b_0} \cdot a_{s3}^{x \cdot c_0}} \quad (I.1.23)$$

Hierbei wurde berücksichtigt, daß die Gleichgewichtskonstante für Aktivitäten definiert ist, die Basisgleichungen aber nur für Konzentrationen erklärt sind. Aktivität und Konzentration einer Spezies x hängen folgendermaßen zusammen:

$$a_x = [x] \cdot f_{\pm} \quad , \quad (I.1.24)$$

wobei $f_{\pm}$ den mittleren Aktivitätskoeffizienten bezeichnet.

Da man weiß, daß $[ox2]$ verschwindend klein ist und numerisch (im Nenner von K) zu Schwierigkeiten führen kann, bringt man diesen Term in (I.1.23) auf die linke Seite und hat schon fast die Endgestalt erreicht.

$$\left(c_T - \frac{x \cdot c}{y \cdot b} (c_B - [\text{red1}]) \right) = \frac{a_{\text{ox1}} \cdot a_{\text{red2}} \cdot a_{\text{s1}} \cdot a_{\text{s4}}}{a_{\text{red1}} \cdot K \cdot f_{\text{ox2}} \cdot a_{\text{s2}} \cdot a_{\text{s3}}} \quad (I.1.25)$$

Noch einmal umgeformt erhält man schließlich die Verfahrensgleichung

$$[\text{red1}] = c_B - \frac{y \cdot b}{x \cdot c} c_T + \frac{y \cdot b}{x \cdot c} \left[\frac{a_{\text{ox1}} \cdot a_{\text{red2}} \cdot a_{\text{s1}} \cdot a_{\text{s4}}}{a_{\text{red1}} \cdot K \cdot f_{\text{ox2}} \cdot a_{\text{s2}} \cdot a_{\text{s3}}} \right] \frac{1}{x \cdot c} \quad (I.1.26)$$

j) 2. Ast

Um die Iterationsgleichung für den zweiten Ast der Titrationskurve herzuleiten, wählt man als abhängige Größe die Konzentration $[\text{ox2}]$. Die Konzentrationen $[\text{ox1}]$, $[\text{red1}]$ und $[\text{red2}]$ nehmen dann die Gestalt an:

$$[\text{red2}] = \frac{d}{c} (c_T - [\text{ox2}]) \quad (I.1.27)$$

$$\begin{aligned} [\text{ox1}] &= \frac{y \cdot a}{x \cdot d} [\text{red2}] \\ &= \frac{y \cdot a}{x \cdot c} (c_T - [\text{ox2}]) \end{aligned} \quad (I.1.28)$$

$$\begin{aligned} [\text{red1}] &= c_B - \frac{b}{a} [\text{ox1}] \\ &= c_B - \frac{y \cdot b}{x \cdot c} (c_T - [\text{ox2}]) , \end{aligned} \quad (I.1.29)$$

und da in diesem Teil der Titration $[\text{red1}]$ näherungsweise Null ist, ergibt sich als Startwert

$$[\text{ox2}] \approx c_T - \frac{x \cdot c}{y \cdot b} c_B . \quad (I.1.30)$$

Gleichung (I.1.9) läßt sich wieder umformen, indem man die "kritische" Konzentration $[\text{red1}]$ auf die linke Seite bringt:

$$a_{\text{red1}} \frac{y \cdot b}{\text{red1}} = \frac{a_{\text{ox1}}^{y \cdot a} \cdot a_{\text{red2}}^{x \cdot d} \cdot a_{\text{s1}}^{y \cdot a_{\text{ox1}}} \cdot a_{\text{s4}}^{x \cdot d_{\text{ox1}}}}{K \cdot a_{\text{ox2}}^{x \cdot c} \cdot a_{\text{s2}}^{y \cdot b_{\text{ox2}}} \cdot a_{\text{s3}}^{x \cdot c_{\text{ox2}}}},$$

weiterhin umformt und einsetzt

$$[\text{ox2}] = c_B - \frac{x \cdot c}{y \cdot b} c_T + \frac{x \cdot c}{y \cdot b} \left[\frac{a_{\text{ox1}}^{y \cdot a} \cdot a_{\text{red2}}^{x \cdot d} \cdot a_{\text{s1}}^{y \cdot a_{\text{ox1}}} \cdot a_{\text{s4}}^{x \cdot d_{\text{ox1}}}}{K \cdot f_{\pm \text{red1}} \cdot a_{\text{ox2}}^{x \cdot c} \cdot a_{\text{s2}}^{y \cdot b_{\text{ox2}}} \cdot a_{\text{s3}}^{x \cdot c_{\text{ox2}}}} \right] \frac{1}{y \cdot b}$$

(I.1.31)

k) Äquivalenzpunkt

Zum Schluß soll noch das Äquivalenzpunktpotential bestimmt werden. Hier haben die Gleichungen (I.1.8) bis (I.1.18) Gültigkeit. Es ist in diesem Fall gleichgültig, ob als Parameter [red1] oder [ox2] gewählt wird, da nach (I.1.18) die beiden Konzentrationen multiplikativ zusammenhängen

$$\frac{[\text{red1}]}{y \cdot b} = \frac{[\text{ox2}]}{x \cdot c}.$$

Wählt man [red1] als Parameter, so lauten die Konzentrationsbeziehungen:

$$[\text{ox1}] = \frac{a}{b} (c_B - [\text{red1}]) \quad (\text{I.1.19})$$

$$\begin{aligned} [\text{red2}] &= \frac{x \cdot d}{y \cdot a} [\text{ox1}] \\ &= \frac{x \cdot d}{y \cdot b} (c_B - [\text{red1}]) \end{aligned} \quad (\text{I.1.20})$$

und

$$[\text{ox2}] = \frac{x \cdot c}{y \cdot b} [\text{red1}]. \quad (\text{I.1.32})$$

Einsetzen dieser Beziehungen in die Basisgleichung für die Gleichgewichtskonstante und Auflösen nach [red1] liefert dann

$$[\text{red1}] = \left[\left(\frac{y \cdot b}{x \cdot c} \right)^{x \cdot c} \frac{a_{\text{ox1}}^{y \cdot a} \cdot a_{\text{red2}}^{x \cdot d} \cdot a_{\text{s1}}^{y \cdot a_{\text{ox1}}} \cdot a_{\text{s4}}^{x \cdot d_{\text{ox1}}}}{K \cdot f_{\pm \text{red1}} \cdot f_{\pm \text{ox2}} \cdot a_{\text{s2}}^{y \cdot b_{\text{ox2}}} \cdot a_{\text{s3}}^{x \cdot c_{\text{ox2}}}} \right] \frac{1}{x \cdot c + y \cdot b}$$

(I.1.33)

Somit ist eine zufriedenstellende Methode gefunden, theoretische Redox-titrationskurven zu berechnen. Die kritischen Größen, d.h. die sehr kleinen und oft schon an der Grenze der Rechengenauigkeit liegenden Konzentrationswerte und die sehr große Gleichgewichtskonstante konnten sinnvoll in die Berechnung miteinbezogen werden. Im Fall der Gleichgewichtskonstanten bedeutet dies sogar, je größer K ist, desto schneller konvergiert das Verfahren. Es bleibt also nur, zuerst die für die einzelnen Abschnitte der Titrationskurve resultierende Gleichung bis zur Konvergenz zu lösen und anschließend aus (I.1.8) das Potential zu berechnen.

I.1c Parameter: Umsatzvariable

Bei dieser Berechnungsmethode bleiben die Potentialgleichung (I.1.8) und die Definitionsgleichung der Gleichgewichtskonstanten (I.1.9) und (I.1.10) als Basisgleichungen unverändert erhalten. Die Konzentrationen werden mit Hilfe einer Umsatzvariablen definiert.

Die Umsatzvariable wird mit U bezeichnet und hat die Dimension e/l . Sie hat die Bedeutung einer Elektronenumsatzgröße pro Liter. Schreiben wir einmal ganz allgemein z für die Elektronenübergänge x bzw. y der beiden Halbreaktionen und n für die stöchiometrischen Koeffizienten a , a_0 , b , b_0 , ..., so sieht man sehr leicht, wie Konzentration und Umsatzvariable verknüpft sind. Da U die Einheit e/l (Elektronen pro Liter) und $\frac{z}{n}$ die Einheit e/mol (Elektronen pro mol) besitzen, erhält man für

$$\frac{n \cdot U}{z}$$

eine Konzentration der Dimension $\frac{mol}{l}$.

Damit lassen sich die Konzentrationen darstellen:

$$[oxl] = \frac{a \cdot U}{x} + \text{Überschuß}_{oxl} \quad (I.1.34)$$

$$[sl] = \frac{a_0 \cdot U}{x} + \text{Überschuß}_{sl} \quad (I.1.35)$$

$$[\text{red1}] = c_B - \frac{b \cdot U}{x} \quad (\text{I.1.36})$$

$$[\text{s2}] = \frac{c_{\text{o}, \text{s2}} \cdot v_{\text{s2}}}{v_{\text{ges}}} - \frac{b_{\text{o}} \cdot U}{x} \quad (\text{I.1.37})$$

$$[\text{ox2}] = c_T - \frac{c \cdot U}{y} \quad (\text{I.1.38})$$

$$[\text{s3}] = \frac{c_{\text{o}, \text{s3}} \cdot v_{\text{R}}}{v_{\text{ges}}} - \frac{c_{\text{o}} \cdot U}{y} \quad (\text{I.1.39})$$

$$[\text{red2}] = \frac{d \cdot U}{y} + \text{Überschuß}_{\text{red2}} \quad (\text{I.1.40})$$

$$[\text{s4}] = \frac{d_{\text{o}} \cdot U}{y} + \text{Überschuß}_{\text{s4}} \quad (\text{I.1.41})$$

Es ist naheliegend, für die Berechnung der Titrationskurve den gleichen Verfahrensmodus zu wählen wie im oben beschriebenen Fall, da die numerischen Probleme prinzipiell gleich geartet sind. Das heißt, man bringt auch hier die Gleichung (I.1.9) für die Gleichgewichtskonstante auf die Form " $U = \varphi(U)$ ", lösen dieses Iterationsproblem für die Umsatzvariable bis zur Konvergenz und errechnet dann aus der Potentialgleichung (I.1.8) das gesuchte Potential.

i) 1. Ast

Als Näherungs- und Iterationsstartwert für den ersten Ast der Titrationskurve erhält man aus $[\text{ox2}] \approx 0$

$$U \approx \frac{y \cdot c_T}{c} \quad (\text{I.1.42})$$

Zur Herleitung der Verfahrensgleichung bringt man die "kritische" Konzentration $[\text{ox2}]$ in der Definitionsgleichung der Gleichgewichtskonstanten wieder auf die linke Seite:

$$[\text{ox2}] = c_T - \frac{c \cdot U}{y} = \left[\frac{a_{\text{ox1}}^{y \cdot a} \cdot a_{\text{red2}}^{x \cdot d} \cdot a_{\text{s1}}^{y \cdot a_{\text{o}}} \cdot a_{\text{s4}}^{x \cdot d_{\text{o}}}}{a_{\text{red1}}^{y \cdot b} \cdot K \cdot a_{\text{s2}}^{y \cdot b_{\text{o}}} \cdot a_{\text{s3}}^{x \cdot c_{\text{o}}}} \right] \cdot \frac{1}{x \cdot c} \cdot \frac{1}{f_{\pm, \text{ox2}}} \quad (\text{I.1.43})$$

und erhält somit

$$U = \frac{y}{c} \left(c_T - \left[\frac{a_{ox1} \cdot y \cdot a_{red2} \cdot x \cdot d_{s1} \cdot a_{s4} \cdot y \cdot a_{ox2} \cdot x \cdot d_{s3}}{K \cdot a_{ox1} \cdot y \cdot a_{red2} \cdot x \cdot d_{s1} \cdot a_{s4} \cdot y \cdot a_{ox2} \cdot x \cdot d_{s3}} \right] \frac{1}{x \cdot c} \frac{1}{f_{\pm ox2}} \right) \quad (I.1.44)$$

j) 2. Ast

In diesem Abschnitt der Titration kann man die Konzentration [red1] näherungsweise als Null annehmen. So erhält man aus (I.1.36) den Startwert

$$U \approx \frac{x \cdot c_B}{b} \quad (I.1.45)$$

Bringt man hier [red1] in (I.1.9) auf die linke Seite, so resultiert die Gleichung

$$[\text{red1}] = c_B - \frac{b \cdot U}{x} = \left[\frac{a_{ox1} \cdot y \cdot a_{red2} \cdot x \cdot d_{s1} \cdot a_{s4} \cdot y \cdot a_{ox2} \cdot x \cdot d_{s3}}{K \cdot a_{ox1} \cdot y \cdot a_{red2} \cdot x \cdot d_{s1} \cdot a_{s4} \cdot y \cdot a_{ox2} \cdot x \cdot d_{s3}} \right] \frac{1}{y \cdot b} \frac{1}{f_{\pm \text{red1}}} \quad (I.1.46)$$

und damit das Iterationsverfahren

$$U = \frac{x}{b} \left(c_B - \left[\frac{a_{ox1} \cdot y \cdot a_{red2} \cdot x \cdot d_{s1} \cdot a_{s4} \cdot y \cdot a_{ox2} \cdot x \cdot d_{s3}}{K \cdot a_{ox1} \cdot y \cdot a_{red2} \cdot x \cdot d_{s1} \cdot a_{s4} \cdot y \cdot a_{ox2} \cdot x \cdot d_{s3}} \right] \frac{1}{y \cdot b} \frac{1}{f_{\pm \text{red1}}} \right) \quad (I.1.47)$$

k) Äquivalenzpunkt

Als Näherungswert für den Endpunkt ergibt sich für die Umsatzvariable

$$U \approx \frac{y \cdot c_T}{c} = \frac{x \cdot c_B}{b} \quad (I.1.48)$$

Unabhängig von den theoretischen Grundlagen der beiden Rechenverfahren (über Konzentration bzw. Umsatzvariable) zur Erstellung theoretischer Titrationskurven gilt ganz allgemein am Äquivalenzpunkt zusätzlich die Beziehung (I.1.18)

$$\frac{[\text{red1}]}{y \cdot b} = \frac{[\text{ox2}]}{x \cdot c}$$

Dies bedeutet, daß in diesem Fall die Bestimmungsgleichung der Gleichgewichtskonstanten nach [red1] und [ox2] aufgelöst werden kann.

$$a_{\text{red1}}^{y \cdot b} \cdot a_{\text{ox2}}^{x \cdot c} = \frac{a_{\text{ox1}}^{y \cdot a} \cdot a_{\text{red2}}^{x \cdot d} \cdot a_{\text{s1}}^{y \cdot a_0} \cdot a_{\text{s4}}^{x \cdot d_0}}{K \cdot a_{\text{s2}}^{y \cdot b_0} \cdot a_{\text{s3}}^{x \cdot c_0}} \quad (\text{I.1.49})$$

[red1] ergibt sich aus (I.1.18) in Abhängigkeit von [ox2] zu

$$[\text{red1}] = \frac{y \cdot b}{x \cdot c} [\text{ox2}]$$

und somit nimmt (I.1.49) die Gestalt (I.1.50) an.

$$[\text{ox2}] = c_T - \frac{c \cdot U}{y} = \left[\left(\frac{x \cdot c}{y \cdot b} \right)^{y \cdot b} \frac{1}{f_{\perp \text{red1}}^{y \cdot b} \cdot f_{\perp \text{ox2}}^{x \cdot c}} \frac{a_{\text{ox1}}^{y \cdot a} \cdot a_{\text{red2}}^{x \cdot d} \cdot a_{\text{s1}}^{y \cdot a_0} \cdot a_{\text{s4}}^{x \cdot d_0}}{K \cdot a_{\text{s2}}^{y \cdot b_0} \cdot a_{\text{s3}}^{x \cdot c_0}} \right] \frac{1}{x \cdot c + y \cdot b} \quad (\text{I.1.50})$$

Die Verfahrensgleichung für die Berechnung der Umsatzvariablen lautet schließlich:

$$U = \frac{y}{c} \left(c_T - \left[\left(\frac{x \cdot c}{y \cdot b} \right)^{y \cdot b} \frac{1}{f_{\perp \text{red1}}^{y \cdot b} \cdot f_{\perp \text{ox2}}^{x \cdot c}} \frac{a_{\text{ox1}}^{y \cdot a} \cdot a_{\text{red2}}^{x \cdot d} \cdot a_{\text{s1}}^{y \cdot a_0} \cdot a_{\text{s4}}^{x \cdot d_0}}{K \cdot a_{\text{s2}}^{y \cdot b_0} \cdot a_{\text{s3}}^{x \cdot c_0}} \right] \frac{1}{x \cdot c + y \cdot b} \right) \quad (\text{I.1.51})$$

Nachdem nun auch diese Berechnungsmethode zur Anwendung kommen kann, sei der Übersichtlichkeit halber noch der Verlauf der Elektronenumsatzkurve angeführt. U wächst kontinuierlich bis zum Endpunkt, da die Reaktion bis zum Äquivalenzpunkt quantitativ abläuft und demzufolge immer mehr Elektronen umgesetzt werden. Nach v_E würde die Kurve theoretisch waagrecht (U konstant) verlaufen. Verdünnungseffekte durch weitere Titerzugabe bewirken jedoch eine minimale Abweichung vom horizontalen Verlauf.

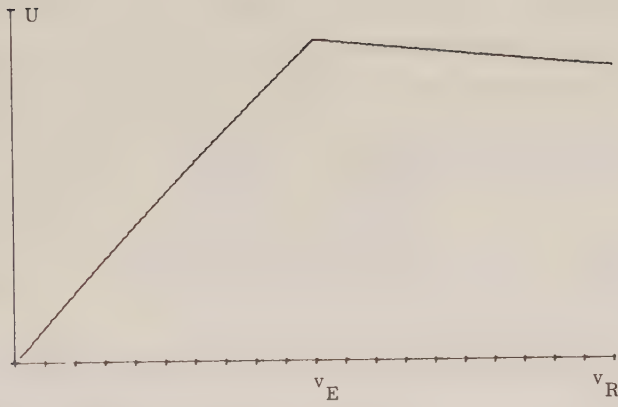


Abb. I. 3: Umsatzvariable

I.1 d Übereinstimmung der beiden Rechenmethoden

Wie bei der Erstellung der Rechenverfahren klar geworden ist, läßt sich der Verlauf der Titrationskurve nicht durch eine geschlossene Gleichung beschreiben. Jeder Punkt wird daher in zwei Abschnitten bestimmt, d.h. es wird zuerst die Definitionsgleichung der Gleichgewichtskonstanten für die noch unbekannte Konzentration bzw. die Umsatzvariable gelöst und anschließend das Potential aus (I.1.8) berechnet. Dieser Schritt ist für beide Methoden identisch. Sie unterscheiden sich also nur in der Definition der Konzentrationen; im Fall I.1b sind dies die Gleichungen (I.1.11) bis (I.1.17), im Falle I.1c die Beziehungen (I.1.34) bis (I.1.41). Es soll nun gezeigt werden, daß sich die beiden Rechenansätze ineinander überführen lassen und somit zu identischen Ergebnissen führen müssen.

Setzt man (I.1.34) und (I.1.36) in (I.1.11) ein, so ergibt sich die Identität

$$[\text{red1}] + \frac{b}{a} [\text{ox1}] = (c_B - \frac{b \cdot U}{x}) + \frac{b}{a} (\frac{a \cdot U}{x}) = c_B - \frac{b \cdot U}{x} + \frac{b \cdot U}{x} = c_B ,$$

ebenso verknüpfen wir (I.1.38) und (I.1.40) mit (I.1.12) und erhalten

$$[\text{ox2}] + \frac{c}{d} [\text{red2}] = (c_T - \frac{c \cdot U}{y}) + \frac{c}{d} (\frac{d \cdot U}{y}) = c_T - \frac{c \cdot U}{y} + \frac{c \cdot U}{y} = c_T .$$

Analog muß sich Übereinstimmung für (I.1.34) und (I.1.40) mit (I.1.13) nachweisen lassen:

$$\frac{[\text{ox1}]}{y \cdot a} = \frac{\frac{a \cdot U}{x}}{y \cdot a} = \frac{a \cdot U}{x \cdot y \cdot a} = \frac{U}{x \cdot y}$$

$$\frac{[\text{red2}]}{x \cdot d} = \frac{\frac{d \cdot U}{y}}{x \cdot d} = \frac{d \cdot U}{x \cdot y \cdot d} = \frac{U}{x \cdot y} .$$

Somit ist die Eindeutigkeit der beiden Rechenverfahren gesichert.

I.1 e Aktivitätskoeffizient

Bevor die Rechenprogramme erläutert und beschrieben werden, sei nun noch kurz auf den Aktivitätskoeffizienten eingegangen.

Bei der Erstellung der Rechenverfahren ist deutlich geworden, daß die Potentialgleichung sowie die Definitionsgleichung für die Gleichgewichtskonstante für Aktivitäten, die Konzentrationsbeziehungen jedoch "nur" für Konzentrationen definiert sind. Arbeitet man mit extrem verdünnten Lösungen, so kann man näherungsweise Aktivität gleich Konzentration annehmen, d.h. den Aktivitätskoeffizienten der entsprechenden Spezies X o.B.d.A. gleich Eins setzen, $f_{\pm} \approx 1$.

$$a_x = [X] \cdot f_{\pm} \quad (I.1.24)$$

Da dies jedoch eine ganz erhebliche Einschränkung der Allgemeingültigkeit der erstellten Rechenverfahren bedeutet und da zudem die Ladungszahlen der an Redoxvorgängen beteiligten Spezies oft relativ groß ($Ce^{4+} : z = 4$, $Fe(CN)_6^{3-} : z = 3$) sind, können die zwischenionischen Anziehungskräfte nicht generell vernachlässigt werden.

Lewis [31] führte den Begriff der Ionenstärke μ ein, um eine Beziehung zwischen der interionischen Anziehungskraft und dem Aktivitätskoeffizienten herzustellen :

$$\mu = \frac{1}{2} \sum_i c_i \cdot z_i^2, \quad (I.1.52)$$

wobei c die Konzentration der einzelnen Spezies und z deren Ladung bezeichnet. Debye und Hückel [10] beschrieben den Aktivitätskoeffizienten durch die Gleichung

$$\log f_{\pm} = - 0.509 z^2 \sqrt{\mu}. \quad (I.1.53)$$

Diese Beziehung ist jedoch nur für Ionenstärken $\mu < 0.02$ ausreichend. Darüber kann der Ausdruck

$$\log f_{\pm} = - \frac{0.509 z^2 \sqrt{\mu}}{1 + \sqrt{\mu}} \quad (I.1.54)$$

herangezogen werden. Bei Ionenstärken $\mu > 0.1$ fügen Martin, Swarick und Cammarata [34] dem Ausdruck (I.1.54) noch das additive Glied konst. $\cdot \mu$ hinzu.

Die Konstante hat sich in der Größenordnung 0.3 liegend als praktisch erwiesen und es folgt für diesen Bereich die Gleichung für den Aktivitätskoeffizienten

$$\log f_{\pm} = - \frac{0.509 z^2 \sqrt{\mu}}{1 + \sqrt{\mu}} + 0.3 \mu . \quad (1.1.55)$$

In der Praxis liegt bei Redox titrationen die Ionenstärke fast immer über 0.02, so daß die Beziehungen (1.1.54) bzw. (1.1.55) zur Berechnung der Aktivitätskoeffizienten von Bedeutung sind.

I.1f Programmbeschreibung

Wie das nebenstehende Flußdiagramm zeigt, beginnt das Programm mit der Dateneingabe. Dies umfaßt natürlich die stöchiometrischen Koeffizienten der beiden Halbreaktionen, sowie die Elektronenübergänge x und y und die Normalpotentiale:

a, ao, b, bo, x, E1 ? (1. Halbreaktion)

c, co, d, do, y, E2 ? (2. Halbreaktion)

Anschließend werden Vorlage- und Titerkonzentrationen sowie Volumina abgefragt.

c_A , v_A ?

c_{s2} , v_{s2} ?

c_R , c_{s3} ?

Ist die Konzentration von s2 auf das Vorlagevolumen v_A bezogen und sind nicht Vorlage und s2 getrennt zugesetzt, so ist v_{s2} bei der Eingabe mit Null anzugeben. Nach Beendigung sämtlicher Eingaben in den Rechner wird dann das Gesamtvorlagevolumen ermittelt und im Falle $v_{s2} = 0$ dem Volumen v_{s2} der Wert von v_A zugewiesen.

In der Praxis liegt oft schon in der Vorlage Überschuß von Spezies vor, die eigentlich erst während der Reaktion entstehen; auch dies wird berücksichtigt. Das Rechenprogramm beinhaltet die Frage "Liegt Überschuß außer bei [s2] vor ?".

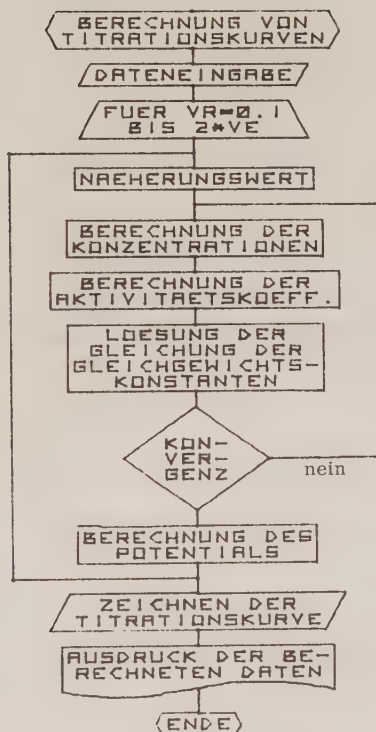


Abb. I.4

Danach können Überschußkonzentrationen und Volumen von

$$\ddot{U}_{ox1}, v_{ox1} ?$$

$$\ddot{U}_{s1}, v_{s1} ?$$

$$\ddot{U}_{red2}, v_{red2} ?$$

$$\ddot{U}_{s4}, v_{s4} ?$$

eingetragen werden. Anschließend wird die Information verlangt, ob mit Aktivitätskoeffizient gerechnet werden soll. Wird die Frage bejaht, müssen die Ladungszahlen der einzelnen Reaktionspartner und Umsetzungsprodukte eingetragen werden.

$$z_{ox1}, z_{s1}, z_{red1}, z_{s2} ? \quad (1. \text{ Halbreaktion })$$

$$z_{ox2}, z_{s3}, z_{red2}, z_{s4} ? \quad (2. \text{ Halbreaktion })$$

Gegenladungen :

$$z_{red1}, z_{s2} ? \quad (\text{ Vorlage })$$

$$z_{ox2}, z_{s3} ? \quad (\text{ Titer })$$

Außerdem werden noch Konzentration, Volumen und Ladung von nicht an der Reaktion beteiligten "Fremd"ionen verlangt, da diese für die Ionenstärke und damit für die Aktivitätskoeffizienten von Bedeutung sind. Dabei besteht auch die Möglichkeit eventuelle Fremdionen oder Pufferzusätze, die mit der Titerlösung der Reaktion zugesetzt werden und nicht an der Umsetzung beteiligt sind, für die Ionenstärke mitzubetrachten.

Damit ist die Dateneingabe beendet und, wie ich meine, alle in der Praxis vorkommenden Fälle berücksichtigt. Somit beginnt der eigentliche Rechengang. Für $v_R = 0.1 \text{ ml}^*)$ bis $v_R = 2 \cdot v_E \text{ ml}$ wird in Volumeninkrementen von 0.1 ml die Kurve berechnet. Zuerst wird der Näherungswert für den Parameter Konzentration bzw. Umsatzvariable vorbesetzt, daran anschließend die Konzentrationen und - wenn gewünscht - die Aktivitätskoeffizienten bestimmt. Nach der Lösung der

*) Für $v_R = 0$ ist die Titrationskurve theoretisch nicht definiert, in der Praxis ergibt sich bei $v_R = 0$ ein Meßwert, der meist lediglich durch Verunreinigungen definiert ist und zusätzlich durch die geringe Beschwerung stark driftet oder schwankt.

Gleichung für die Gleichgewichtskonstante wird entschieden, ob Konvergenz erreicht ist. Ist dies noch nicht der Fall, werden mit dem verbesserten Näherungswert wiederum die Konzentrationen, Aktivitätskoeffizienten und ein neuer Parameterwert berechnet. Dies wird solange fortgesetzt, bis das Iterationsverfahren konvergiert hat. Mit den so erhaltenen Daten kann dann das Potential ermittelt werden. Der Übersichtlichkeit halber ist im Flußdiagramm (Abb. I.4) die Verzweigung, welcher Ast im Moment berechnet wird weggelassen, da dies programmtechnisch nur eine logische Sprungadresse erfordert. Das Prinzip des Rechengangs ist für $v_R < v_E$, $v_R = v_E$ und $v_R > v_E$ exakt gleich.

Sind sämtliche Kurvenpunkte berechnet, so kann die Titrationsskurve gezeichnet werden. Ebenso besteht die Möglichkeit, sich die berechneten Daten auf dem Drucker ausgeben zu lassen.

Am Beispiel der Berechnung des ersten Astes einer Titrationsskurve mittels der Umsatzvariablen sollen jetzt noch einige mathematische Überlegungen angestellt werden.

Um für den Bereich $v_R < v_E$ einen Iterationsstartwert zu ermitteln, kann man die Konzentration $[ox2]$ näherungsweise als Null annehmen. Da Konzentrationen aber auf Grund chemischer Gleichgewichte immer positiv sind, folgt mit (I.1.38)

$$[ox2] = c_T - \frac{c \cdot U}{y} > 0, \text{ also}$$

$$U < \frac{y \cdot c_T}{c} \quad (I.1.56)$$

Diese Information ist von Bedeutung für die Erstellung der Verfahrensgleichung zur Bestimmung der Umsatzvariablen. Löst man die Gleichung für die Gleichgewichtskonstante (I.1.9) nach $a_{ox2}^{x \cdot c}$ auf

$$a_{ox2}^{x \cdot c} = \frac{a_{ox1}^{y \cdot a} \cdot a_{red2}^{x \cdot d} \cdot a_{s1}^{y \cdot ao} \cdot a_{s4}^{x \cdot do}}{a_{red1}^{y \cdot b} \cdot K \cdot a_{s2}^{y \cdot bo} \cdot a_{s3}^{x \cdot co}} \quad (I.1.57)$$

und zieht die $x \cdot c$ -te Wurzel, so resultiert Gleichung (I.1.43). Ausführlich geschrieben müßte dabei auf der rechten Seite noch das Vorzeichen - bedingt durch das Wurzelziehen - berücksichtigt werden.

$$[\text{ox2}] = c_T - \frac{c \cdot U}{y} = \pm \left[\frac{a_{\text{ox1}} \cdot y \cdot a_{\text{red2}} \cdot x \cdot d_{\text{s1}} \cdot a_{\text{s4}} \cdot y \cdot a_{\text{ox}} \cdot x \cdot d_{\text{do}}}{a_{\text{red1}} \cdot y \cdot b_{\text{red1}} \cdot K \cdot a_{\text{s2}} \cdot y \cdot b_{\text{ox}} \cdot a_{\text{s3}} \cdot x \cdot c_{\text{ox}}} \right] \cdot \frac{1}{x \cdot c} \cdot \frac{1}{f_{\pm \text{ox2}}} \quad (\text{I.1.58})$$

Daraus folgt in Analogie zu (I.1.44):

$$U = \frac{y \cdot c_T}{c} \mp \frac{y}{c} \left[\frac{a_{\text{ox1}} \cdot y \cdot a_{\text{red2}} \cdot x \cdot d_{\text{s1}} \cdot a_{\text{s4}} \cdot y \cdot a_{\text{ox}} \cdot x \cdot d_{\text{do}}}{a_{\text{red1}} \cdot y \cdot b_{\text{red1}} \cdot K \cdot a_{\text{s2}} \cdot y \cdot b_{\text{ox}} \cdot a_{\text{s3}} \cdot x \cdot c_{\text{ox}}} \right] \cdot \frac{1}{x \cdot c} \cdot \frac{1}{f_{\pm \text{ox2}}} \quad (\text{I.1.59})$$

Da sämtliche Faktoren im rechten Summanden dieser Gleichung positiv sind, sind demzufolge auch Potenzen und Wurzeln davon größer Null. Das bedeutet schließlich, daß der gesamte Ausdruck positiv ist. Aus (I.1.56) wissen wir aber, daß die Umsatzvariable in diesem Bereich kleiner als der Näherungswert sein muß. So ist die Vorzeichenfrage ganz eindeutig zu klären: es gilt in (I.1.58) das positive Vorzeichen, so daß in (I.1.59) das negative Vorzeichen erscheint.

Eine andere Überlegung betrifft die Konvergenz der Verfahren. Allgemein gilt für Iterationsverfahren der Art " $x = \varphi (x)$ "

$$x = \varphi (x) \text{ konvergent} \iff |\varphi' (x)| < 1 . \quad (\text{I.1.60})$$

Im hier betrachteten Fall lautet die Ansatzgleichung $U = \varphi (U)$ und es ist zu zeigen, daß für (I.1.59) die Beziehung

$$|\varphi' (U)| < 1$$

erfüllt ist. Differenziert man die rechte Seite von (I.1.59) nach U und faßt die Ausdrücke zusammen, so ergibt sich

$$\begin{aligned}
 \left| \varphi' (U) \right| &= \frac{1}{c^2} \left[\frac{a_{ox1} \cdot y \cdot a_{red2} \cdot x \cdot d_{s1} \cdot a_{s4} \cdot y \cdot ao_{s4} \cdot x \cdot do}{a_{red1} \cdot y \cdot b_{red1} \cdot K \cdot a_{s2} \cdot y \cdot bo_{s2} \cdot a_{s3} \cdot x \cdot co_{s3}} \right] \frac{1}{x \cdot c} \cdot \frac{1}{f_{\pm ox2}} \cdot \\
 &\cdot \left(\frac{y^2}{x^2} \left[\frac{a^2}{[ox1]} + \frac{ao^2}{[s1]} + \frac{b^2}{[red1]} + \frac{bo^2}{[s2]} \right] + \right. \\
 &\left. + \frac{co^2}{[s3]} + \frac{d^2}{[red2]} + \frac{do^2}{[s4]} \right) \quad (I.1.61)
 \end{aligned}$$

Aus (I.1.58) folgt sofort, daß man den mit $\frac{1}{x \cdot c}$ potentierte Ausdruck in (I.1.61), zusammen mit $\frac{1}{f_{\pm ox2}}$, durch die Konzentration $[ox2]$ ersetzen kann. Dadurch ergibt sich die vereinfachte Darstellung (I.1.62) bzw. (I.1.63).

$$\begin{aligned}
 \left| \varphi' (U) \right| &= \frac{1}{c^2} [ox2] \left(\frac{y^2}{x^2} \left[\frac{a^2}{[ox1]} + \frac{ao^2}{[s1]} + \frac{b^2}{[red1]} + \frac{bo^2}{[s2]} \right] + \right. \\
 &\left. + \frac{co^2}{[s3]} + \frac{d^2}{[red2]} + \frac{do^2}{[s4]} \right) \quad (I.1.62)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \left| \varphi' (U) \right| &= \left(\frac{y \cdot a}{x \cdot c} \right)^2 \frac{[ox2]}{[ox1]} + \left(\frac{y \cdot ao}{x \cdot c} \right)^2 \frac{[ox2]}{[s1]} + \left(\frac{y \cdot b}{x \cdot c} \right)^2 \frac{[ox2]}{[red1]} \\
 &+ \left(\frac{y \cdot bo}{x \cdot c} \right)^2 \frac{[ox2]}{[s2]} + \frac{co^2}{c^2} \frac{[ox2]}{[s3]} + \frac{d^2}{c^2} \frac{[ox2]}{[red2]} + \frac{do^2}{c^2} \frac{[ox2]}{[s4]} \\
 &\quad (I.1.63)
 \end{aligned}$$

In dieser Schreibweise sieht man sofort, daß jeder Summand wesentlich kleiner als Eins ist. Die im Nenner der Summanden auftretenden Konzentrationen liegen numerisch in der Größenordnung von c_B bzw. c_T . $[ox2]$ ist nahezu Null. Weiter resultiert aus (I.1.58), daß $[ox2]$ umso kleiner wird, je größer die Gleichgewichtskonstante K ist. Demzufolge erfüllt $\left| \varphi' (U) \right|$ jederzeit die geforderte

Bedingung. Man kann sogar noch einen weiteren Schluß ziehen. Je größer K ist, desto kleiner wird $[\text{ox}2]$ und damit auch $|\varphi'(U)|$. Je kleiner dadurch wiederum der numerische Wert von $|\varphi'(U)|$ wird, desto schneller konvergiert das Verfahren. Also kann man direkt schließen: je größer die Gleichgewichtskonstante (I.1.10) ist, desto größer wird auch die Konvergenzgeschwindigkeit sein. Die Eindeutigkeit der Lösung ist durch die Konvergenz des Verfahrens gesichert.

Diese Gedanken haben in analoger Weise für sämtliche beschriebenen Verfahren Gültigkeit und es ist nun möglich, einige Beispiele zu rechnen.

I.1g Beispiele

Die Abbildungen I.5 und I.6 zeigen jeweils Kurven, die einmal ohne Berücksichtigung von Aktivitätskoeffizienten (durchgezogen) und dann mit Aktivitäten (gestrichelt) berechnet wurden. Abbildung I.5 stellt die Titration von 50 ml 0.01 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ mit 0.05 M Jodlösung dar. Abbildung I.6 zeigt den Kurvenverlauf, wenn 50 ml 0.01 M Fe^{2+} mit 0.1 M Cer(IV)sulfat titriert werden. Dabei wurde noch berücksichtigt, daß die Ce^{4+} -Lösung mit 0.1 M H_2SO_4 angesäuert war. Sehr deutlich sieht man, daß sich die unterschiedlich großen Ladungen der beiden Titrationssysteme, und dadurch die elektrostatischen Anziehungskräfte in der Lösung, auch unterschiedlich auf den Verlauf der Kurven auswirken.

In Bild I.7 soll der Effekt von unterschiedlich konzentrierter Säurezugabe am Beispiel der Titration von 50 ml 0.01 M Eisen(II)-Lösung mit 0.02 M Permanganat demonstriert werden. Zuerst (durchgezogen) wurde mit 0.5 M Schwefelsäure zutitriert, die gestrichelte Kurve zeigt den Verlauf, wenn MnO_4^- in 1 M H_2SO_4 gelöst ist.

Zuletzt wird in Bild I.8 noch die Auswirkung von Fremdionenzusätzen auf die Titration von 50 ml 0.01 M Jodidlösung mit 0.0166 M Dichromat und 1 M Schwefelsäure berechnet. Die durchgezogene Kurve zeigt den ungestörten Titrationsverlauf. Bei der unterbrochen gezeichneten Kurve kamen theoretisch noch

Fremdionen, die nicht an der Reaktion beteiligt sind und sich nur auf die Aktivitäten auswirken, hinzu.

In allen Kurvenbildern ist außerdem die Lage des Endpunktes gekennzeichnet; wo es die Übersichtlichkeit zuläßt, ist auch das Äquivalenzpunktpotential eingetragen. Dies wäre z.B. für Endpunktstitrationen von wissenswerter Bedeutung.

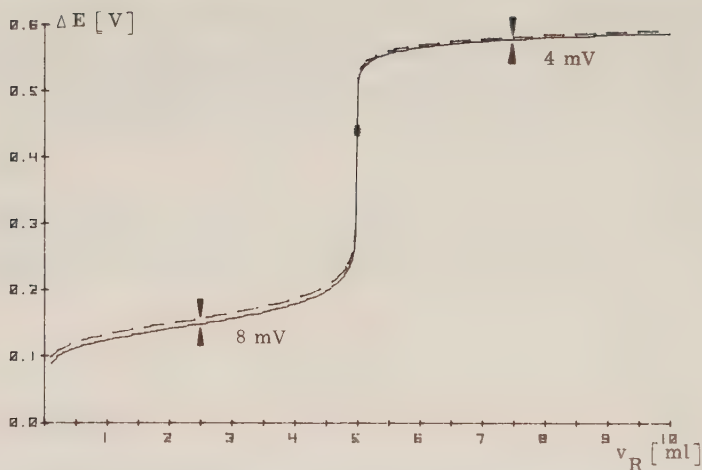


Abb. I.5: $\text{S}_2\text{O}_3^{2-} / \text{J}_2$ -Titrationskurven ohne und mit Berücksichtigung der Aktivitätskoeffizienten; $c_A = 0.01 \text{ M}$, $v_A = 50 \text{ ml}$, $c_R = 0.05 \text{ M}$

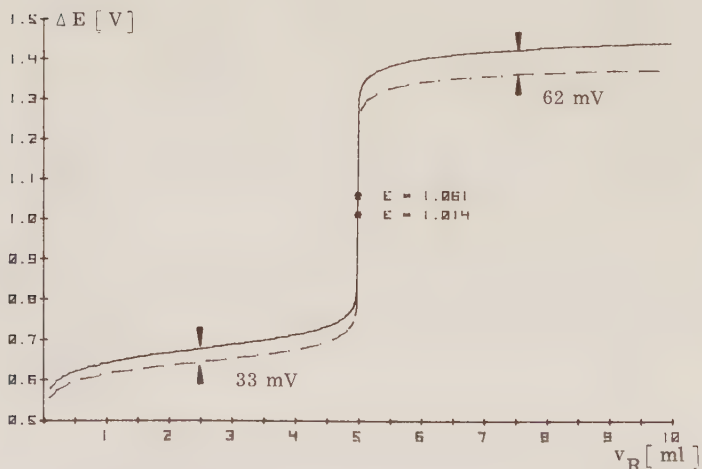


Abb. I.6: $\text{Fe}^{2+} / \text{Ce}^{4+}$ -Titrationskurven ohne und mit Berücksichtigung der Aktivitätskoeffizienten; $c_A = 0.01 \text{ M}$, $v_A = 50 \text{ ml}$, $c_R = 0.1 \text{ M}$

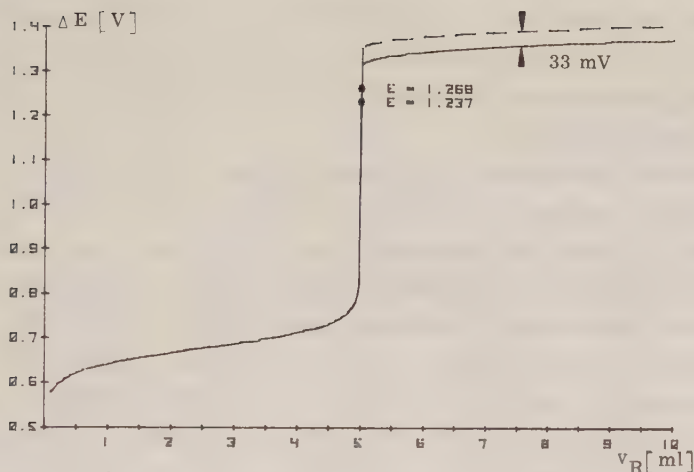


Abb.I.7: $\text{Fe}^{2+} / \text{MnO}_4^-$ -Titration in 0.5 M bzw. 1 M H_2SO_4 -saurem Milieu; $c_A = 0.01$ M, $v_A = 50$ ml, $c_R = 0.02$ M

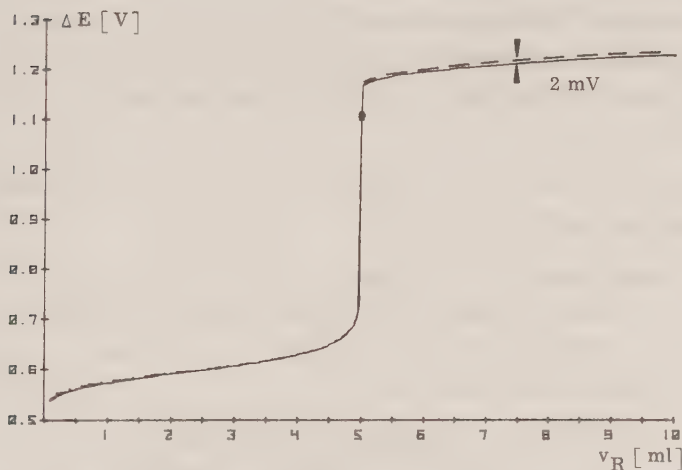


Abb.I.8: $\text{J}^- / \text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ -Titration ohne und mit Fremdionen (0.01 M, $z=2$ und 0.01 M, $z=3$)

I.2 POTENTIOMETRISCHE INDIKATION VON REDOXTITRATIONEN

Während in der Theorie der Titrations Einfluß und Auswirkungen von bestimmten Veränderungen der Titrationsbedingungen interessieren, sind in der Praxis hauptsächlich die Bestimmung des Endpunktes und damit die Konzentration der vorgelegten Lösung von Bedeutung.

Wenn nur wenige Bestimmungen zu machen sind, so wird der Endpunkt oft manuell mittels Indikator induziert. Da Indikatoren im allgemeinen aber ein breiteres Umschlagsintervall haben, kann die Genauigkeit der Endpunktsbestimmung durch registrierte Aufnahme der Titrationskurve verbessert werden. Als Meßeinheit dient in diesem Fall eine Elektrode, geschrieben wird der Kurvenverlauf über einen Potentiographen. Dies sind Methoden, die bei einer geringen Anzahl an Untersuchungen durchaus vorteilhaft sind. Für die Routineanalytik jedoch, wenn ganze Serien von Analysen zu bestimmen sind, sind die bekannten Methoden zu aufwendig und unrationell. In diesem Fall besitzen Schnelligkeit, also viele Titrations in möglichst kurzer Zeit durchzuführen, und natürlich größte Genauigkeit der Bestimmung höchste Priorität. Dies stellt in einer Zeit, in der programmierbare Tischrechner zur Ausrüstung fast jeden analytischen Labors gehören, aber kein Problem mehr dar: Man übernimmt die diskreten Meßdaten mittels entsprechenden elektronischer Apparaturen (auf einen Drucker oder direkt in den Rechner). In der Zeit, bis die nächste Probe vorbereitet ist, kann dann schon die Auswertung erfolgen.

In diesem Abschnitt sollen nun einige praktische Titrations beschrieben werden. Als Beispiele sind die Titration von

Hexacyanoferrat(II) mit Dichromat, Abb.I.9 und I.10 ,
Chlorpromazon (Megaphen^R) mit Cer(IV), Abb. I.11 und I.12,
Ascorbinsäure mit Jod, Abb. I.13, und
Thiosulfat mit Jod, Abb. I.14

ausgewählt. Wie man an den Schaubildern Abb.I.13 und Abb. I.14 sofort erkennt, kann dieser registrierte Kurvenverlauf aber nie dem theoretischen Reaktionsverlauf entsprechen (vgl. z.B. Abb. I.14 mit dem theoretischen Bild I.5).

HEXACYANOFERRAT(II) / DICHRMAT

ANZAHL DER DATEN : 51
ANFANGSZUGABEVOL.: 0 ml
VOLUMENINKREMENT : 0.4 ml
VORLAGEKONZENTR. : 0.1 mol/l
VORLAGEVOLUMEN 50 ml
TITERKONZENTRAT. : 0.0833 mol/l

0.3399	0.3777	0.3958	0.4076	0.4164
0.4238	0.4304	0.4363	0.4417	0.4467
0.4518	0.4568	0.4617	0.4667	0.4718
0.4774	0.4832	0.4897	0.4970	0.5050
0.5152	0.5253	0.5369	0.5695	0.8927
0.9390	0.9483	0.9534	0.9554	0.9576
0.9593	0.9608	0.9623	0.9637	0.9648
0.9659	0.9668	0.9677	0.9684	0.9690
0.9696	0.9700	0.9705	0.9709	0.9712
0.9714	0.9716	0.9718	0.9719	0.9720
0.9720				

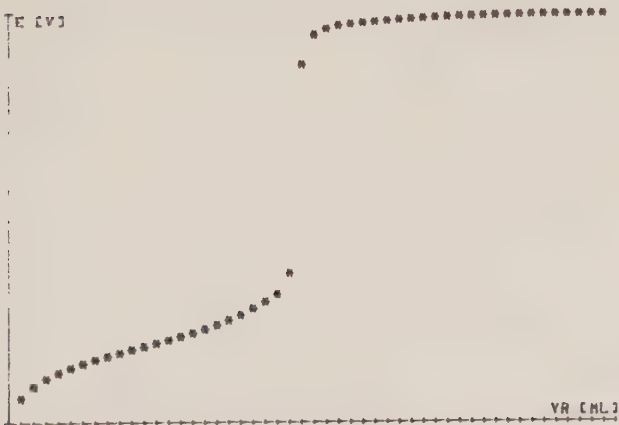


Abb. I.9

HEXACYANOFERRAT(II) / DICHROMAT

ANZAHL DER DATEN : 51
 ANFANGSZUGABEVOL. : 0 ml
 VOLUMENINKREMENT : 0.4 ml
 VORLAGEKONZENTR. : 0.1 mol/l
 VORLAGEVOLUMEN : 50 ml
 TITERKONZENTRAT. : 0.0833 mol/l

0.3462	0.3800	0.3977	0.4093	0.4181
0.4255	0.4319	0.4378	0.4432	0.4485
0.4535	0.4583	0.4633	0.4681	0.4730
0.4785	0.4843	0.4906	0.4976	0.5060
0.5153	0.5270	0.5390	0.5722	0.9004
0.9448	0.9520	0.9583	0.9605	0.9624
0.9643	0.9660	0.9676	0.9691	0.9704
0.9715	0.9726	0.9735	0.9743	0.9751
0.9757	0.9763	0.9768	0.9773	0.9777
0.9780	0.9783	0.9785	0.9787	0.9789
0.9790				

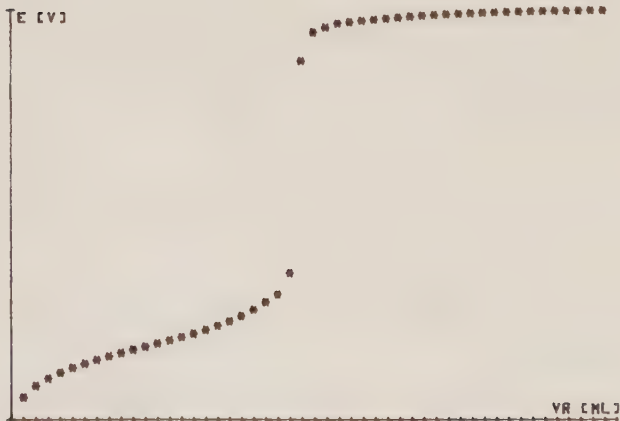


Abb. I.10

MEGAPHEN / CER(IV)

ANZAHL DER DATEN : 50
 ANFANGSZUGABEVOL.: 0.1 ml
 VOLUMENINKREMENT : 0.2 ml
 VORLAGEKONZENTR. : 5.00000E-03 mol/l
 VORLAGEVOLUMEN 50 ml
 TITERKONZENTRAT. : 0.1 mol/l

0.5430	0.5725	0.5860	0.5950	0.6021
0.6073	0.6118	0.6153	0.6183	0.6219
0.6234	0.6253	0.6270	0.6284	0.6297
0.6308	0.6322	0.6338	0.6351	0.6366
0.6381	0.6402	0.6421	0.6452	0.6492
0.6577	0.8505	0.9587	0.9796	0.9898
0.9984	1.0036	1.0081	1.0121	1.0152
1.0184	1.0208	1.0234	1.0260	1.0280
1.0300	1.0319	1.0336	1.0353	1.0368
1.0383	1.0396	1.0411	1.0426	1.0438

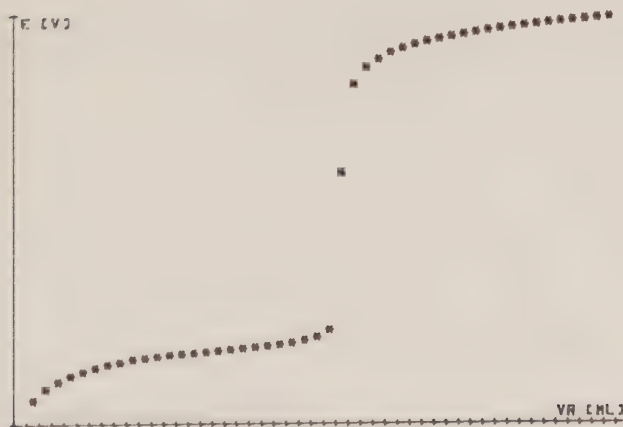


Abb. I.11

MEGAPHEN / CER(IV)

 ANZAHL DER DATEN : 51
 ANFANGSZUGABEVOL. : 0.1 ml
 VOLUMENINKREMENT : 0.2 ml
 VORLAGEKONZENTR. : 5.00000E-03 mol/l
 VORLAGEVOLUMEN : 50 ml
 TITERKONZENTRAT. : 0.1 mol/l

0.3844	0.5573	0.5757	0.5869	0.5947
0.6009	0.6062	0.6107	0.6146	0.6182
0.6215	0.6243	0.6270	0.6295	0.6318
0.6340	0.6361	0.6384	0.6403	0.6425
0.6446	0.6474	0.6508	0.6546	0.6605
0.6670	0.6933	0.9448	0.9754	0.9883
0.9960	1.0014	1.0061	1.0100	1.0138
1.0167	1.0192	1.0219	1.0241	1.0261
1.0279	1.0296	1.0311	1.0327	1.0342
1.0355	1.0365	1.0379	1.0390	1.0403
1.0412				

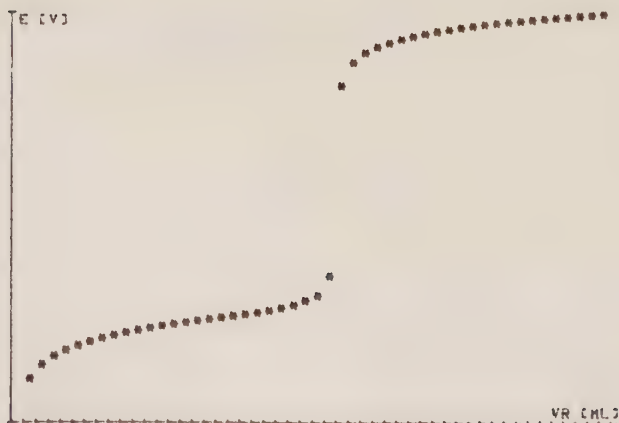


Abb. I.12

ASCORBINSÄURE / JOD

ANZAHL DER DATEN : 49
 ANFANGSZUGABEVOL. : 0 ml
 VOLUMENINKREMENT : 0.2 ml
 VORLAGEKONZENTR. : 0.01 N
 VORLAGEVOLUMEN : 50 ml
 TITERKONZENTRAT. : 0.1 N

-0.0162	-0.0202	-0.0225	-0.0243	-0.0255
-0.0262	-0.0267	-0.0271	-0.0272	-0.0273
-0.0273	-0.0272	-0.0270	-0.0267	-0.0263
-0.0259	-0.0253	-0.0245	-0.0236	-0.0224
-0.0210	-0.0192	-0.0171	-0.0143	-0.0107
0.3719	0.3897	0.3964	0.4005	0.4034
0.4056	0.4073	0.4087	0.4099	0.4109
0.4117	0.4124	0.4131	0.4136	0.4141
0.4145	0.4150	0.4153	0.4156	0.4158
0.4161	0.4163	0.4165	0.4167	

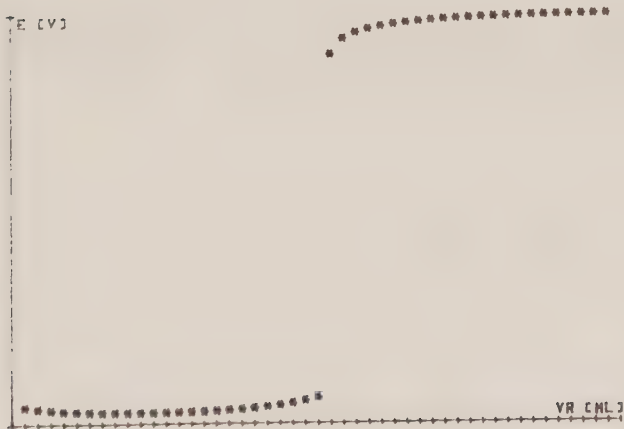


Abb. I.13

THIOSULFAT / JOD

 ANZAHL DER DATEN : 50
 ANFANGSZUGABEVOL.: 0.1 ml
 VOLUMENINKREMENT : 0.2 ml
 VORLAGEKONZENTR. : 0.1 N
 VORLAGEVOLUMEN 5 ml
 TITERKONZENTRAT. : 0.1 N

0.1811	0.1815	0.1819	0.1821	0.1822
0.1822	0.1821	0.1820	0.1819	0.1818
0.1817	0.1817	0.1818	0.1819	0.1821
0.1824	0.1827	0.1832	0.1838	0.1844
0.1852	0.1861	0.1872	0.1886	0.1905
0.3579	0.3781	0.3850	0.3898	0.3931
0.3956	0.3977	0.3994	0.4009	0.4022
0.4034	0.4044	0.4053	0.4062	0.4069
0.4077	0.4083	0.4090	0.4095	0.4101
0.4106	0.4111	0.4115	0.4119	0.4123

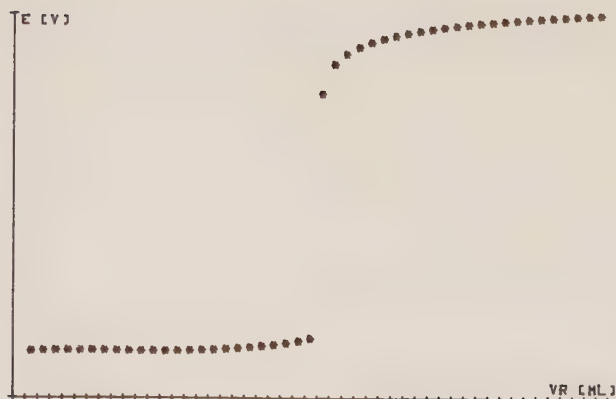


Abb. I.14

Dieser Sachverhalt ist bei vielen irreversiblen Systemen und bei sehr langsam ablaufenden Reaktionen zu bemerken. Der Grund dafür dürften reaktionskinetische Effekte sein. Dies kann jedoch bei der potentiometrisch indizierten Serienauswertung zu Schwierigkeiten führen. Martin, Swarick und Cammarata [34] schlagen bei derart "gestörtem" Reaktionsverlauf die Verwendung von Redoxindikatoren als "Potentialvermittler" vor. Die Zugabe von kleinen Mengen eines geeigneten Redoxindikators zur Titrierlösung soll entweder als Zwischenstufe mit der Vorlage reagieren, so daß endgültig dieses Zwischenprodukt titriert wird, oder der Potentialvermittler fungiert als Katalysator.

Beim Versuch mit einer Auswahl von sogenannten Potentialvermittlern konnte für das System

Ascorbinsäure mit Jod

Thionin als Indikator und für

Thiosulfat mit Jod

die Zugabe von Neutralrot erfolgreich getestet werden. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen I.15 und I.16 dargestellt. Vergleicht man die sich entsprechenden Schaubilder, so ist die Verbesserung im Kurvenverlauf der Ascorbinsäuretitration ganz offensichtlich. Die Indikationskurve von Thiosulfat mit Jod ließ sich ebenfalls erheblich verbessern, doch sind hierbei immer noch Unterschiede zum theoretischen Bild I.5 festzustellen. Die zugesetzten Indikatormengen werden vorteilhaft so gewählt, daß sie nicht mehr als 1 % der Vorlagekonzentration betragen.

Es ist also ganz eindeutig möglich, bei geeigneter Wahl eines Indikatorzusatzes oder anderer, leicht oxidierbarer oder reduzierbarer Reagenzien, irreversibel bzw. langsam ablaufende Reaktionen auf diese Weise auch Routineuntersuchungen zugänglich zu machen.

ASCORBINSÄURE / JOD

 ANZAHL DER DATEN : 49
 ANFANGSZUGABEVOL. : 0 ml
 VOLUMENINKREMENT : 0.2 ml
 VORLAGEKONZENTR. : 0.01 N
 VORLAGEVOLUMEN : 50 ml
 TITERKONZENTRAT. : 0.1 N

-0.0816	-0.0680	-0.0623	-0.0591	-0.0566
-0.0545	-0.0525	-0.0506	-0.0487	-0.0469
-0.0451	-0.0432	-0.0412	-0.0392	-0.0371
-0.0349	-0.0325	-0.0300	-0.0272	-0.0242
-0.0206	-0.0163	-0.0106	-0.0015	0.0183
0.2628	0.3712	0.3862	0.3932	0.3974
0.4004	0.4028	0.4046	0.4061	0.4074
0.4085	0.4095	0.4104	0.4111	0.4118
0.4124	0.4129	0.4134	0.4139	0.4143
0.4147	0.4150	0.4154	0.4156	

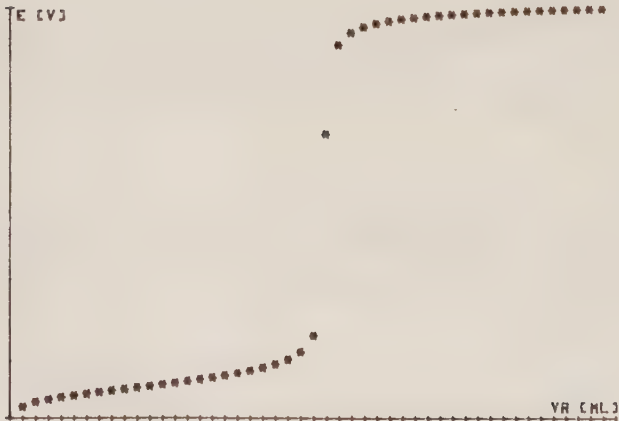


Abb. I.15

THIOSULFAT / JOD

ANZAHL DER DATEN : 50
ANFANGSZUGABEVOL.: 0.1 ml
VOLUMENINKREMENT : 0.2 ml
VORLAGEKONZENTR. : 0.1 N
VORLAGEVOLUMEN 5 ml
TITERKONZENTRAT. : 0.1 N

0.0177	0.0208	0.0241	0.0271	0.0298
0.0323	0.0346	0.0369	0.0390	0.0411
0.0433	0.0455	0.0479	0.0504	0.0529
0.0554	0.0577	0.0594	0.0606	0.0624
0.0648	0.0673	0.0699	0.0737	0.0850
0.3676	0.3856	0.3929	0.3974	0.4006
0.4031	0.4050	0.4067	0.4080	0.4092
0.4103	0.4112	0.4121	0.4128	0.4135
0.4141	0.4147	0.4152	0.4156	0.4161
0.4165	0.4169	0.4172	0.4176	0.4179

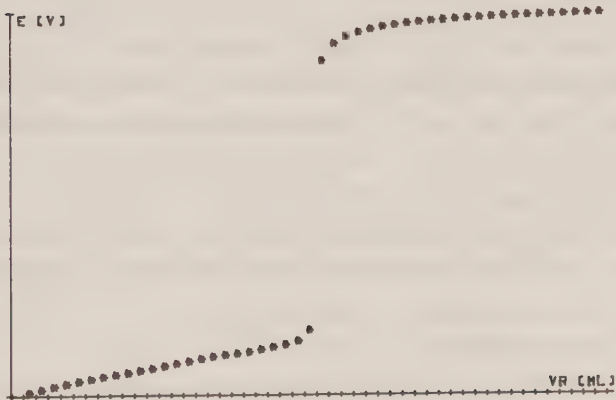


Abb. I.16

I.3 AUSWERTUNG VON REDOXTITRATIONS-KURVEN

Vermißt man praktisch Redox-titrationen, so ist das Augenmerk immer auf die Bestimmung des Äquivalenzpunktes oder der Standardpotentiale gerichtet. Bei manueller Titration mit Indikator erhält man das Endpunktsvolumen unmittelbar durch den Reagensverbrauch bis zum Farbumschlag. Bei registrierten Kurven folgt meist eine Auswertung mit Hilfe des Tangentenverfahrens [20] oder der genaueren Tubbs-Methode [11,41]. Ein Verfahren, das die Potentialdifferenzen in der Umgebung des Endpunktes zur Auswertung benutzt, wurde von Hahn [24] bzw. später von Fortuin [17] angegeben. Wolf [44] bzw. Keller und Richter [28] haben diese Nomogramm-Auswertung vereinfacht und verbessert. Für die Bestimmung der Standardpotentiale der beiden Reaktionssysteme ist bislang noch kein Verfahren beschrieben. Es soll nun das Tubbs-Verfahren, das Fortuin-Keller-Richter-Verfahren und eine Möglichkeit zur Bestimmung der Standardpotentiale E^0 für die Auswertung von Redox-titrationskurven beschrieben werden.

I.3a Das Tubbs-Verfahren

Tubbs [41] veröffentlichte 1954 ein Verfahren zur graphischen Ermittlung des Endpunktes von stetig aufgenommenen Titrationskurven. Er argumentiert dabei folgendermaßen: Beide Äste der Titrationskurve haben jeweils nur einen Krümmungskreis mit minimalem Radius. Verbindet man beide Mittelpunkte, dann schneidet die Verbindungsgerade die Titrationskurve im Äquivalenzpunkt. Eine theoretische Begründung des Verfahrens gibt Ebel [11]. Außerdem zeigt er bezüglich der Genauigkeit der Methode, daß der Fehler bei der Auswertung im allgemeinen unter 0.1 % liegt. Dieser Vorteil wird vor allem bei der Auswertung unsymmetrischer Kurven deutlich.

Das Verfahren ist bislang nur für stetige Kurven erklärt und auch nur bei solchen angewendet worden; hier soll es aber im Routinebetrieb zur Auswertung auf programmierbaren Tischrechnern Anwendung finden, wobei die Daten immer nur diskret zur Verfügung stehen. So ist es notwendig, die Meßpunkte durch eine geschlossene Funktion zu approximieren. Dafür eignen sich Kegelschnitte und

insbesondere Hyperbeln bzw. Parabeln. Der allgemeine Funktionsansatz für die beiden Äste der Titrationskurve lautet jeweils

$$F(x, y) = -ax^2 + bxy + cy^2 + dx + ey + f = 0 \quad (I.3.1)$$

wobei

$x = v_R$, das Reagensvolumen

und

$y = \Delta E = \Delta E(v_R)$, das Potential

bezeichnen. Die unbekannten Koeffizienten a, b, c, d, e und f erhält man sehr einfach durch lineare Ausgleichsrechnung aus dem Ansatz

$$\Sigma (ax^2 + bxy + cy^2 + dx + ey + f)^2 \stackrel{!}{=} \text{MINIMUM} \quad (I.3.2)$$

Anschließend wird der Scheitel des Kegelschnittes bestimmt, da diesem Punkt der kleinste Krümmungskreis zugeordnet ist. Dabei geht man aus von der Krümmung w

$$w = \frac{y''}{(1 + y'^2)^{3/2}}, \quad (I.3.3)$$

differenziert w nach x und berechnet die extremale Krümmung als Nullstelle von w' .

$$w' = \frac{dw}{dx} = 0 \iff y''(1 + y'^2) - 3y'y''^2 = 0 \quad (I.3.4)$$

Die Bestätigung, daß die maximale Krümmung berechnet wurde, folgt aus der hinreichenden Bedingung für ein Maximum

$$w''(x_{\max}) < 0, \quad (I.3.5)$$

wobei $x_{\max}$ die Lösung von (I.3.4) bedeutet. Die Funktionswerte y erhält man aus (I.3.1) als Lösung der quadratischen Gleichung in y .

$$y = \frac{-(bx + e) \pm \sqrt{(b^2 - 4ac)x^2 + 2(be - 2cd)x + e^2 - 4cf}}{2c} \quad (I.3.6)$$

Die Vorzeichenfrage, ob in (I.3.6) "+" oder "-" vor dem Wurzelausdruck stehen muß, läßt sich leicht klären. Aus Gleichung (I.3.3) sieht man, daß w und y'' dieselben Vorzeichen haben. Der erste Ast der Titrationskurve ist

ganz offensichtlich eine Linkskurve, für die $w > 0$ gilt; der hintere Ast ist eine Rechtskurve und besitzt somit negative Krümmung. Da y'' zur Bestimmung des Scheitelpunktes auf jeden Fall berechnet werden muß, erhält man auf diese Weise schnell und einfach das richtige Vorzeichen.

Bezeichnet man den Funktionswert zu $x_{\max}$ mit $y_{\max} = y(x_{\max})$, so ergibt sich der Mittelpunkt des Krümmungskreises zu

$$x_M = x_{\max} - \frac{y'(x_{\max}) \cdot (1 + y'^2(x_{\max}))}{y''(x_{\max})} \quad (I.3.7)$$

und

$$y_M = y_{\max} + \frac{1 + y'^2(x_{\max})}{y''(x_{\max})}, \quad (I.3.8)$$

sowie der Radius $[3,4,21,42,43]$,

$$R = \frac{(1 + y'^2(x_{\max}))^{3/2}}{y''(x_{\max})}. \quad (I.3.9)$$

Sind die Kegelschnittgleichungen und die Krümmungskreise für beide Kurvenäste bestimmt, so ergibt sich der Endpunkt - wie von Tubbs beschrieben - durch den Schnittpunkt der Verbindungsgeraden der beiden Kreismittelpunkte mit den Ausgleichskurven. Der genaue Programmablauf ist in dem nebenstehenden Flußdiagramm (Abb. I.17) dargestellt.

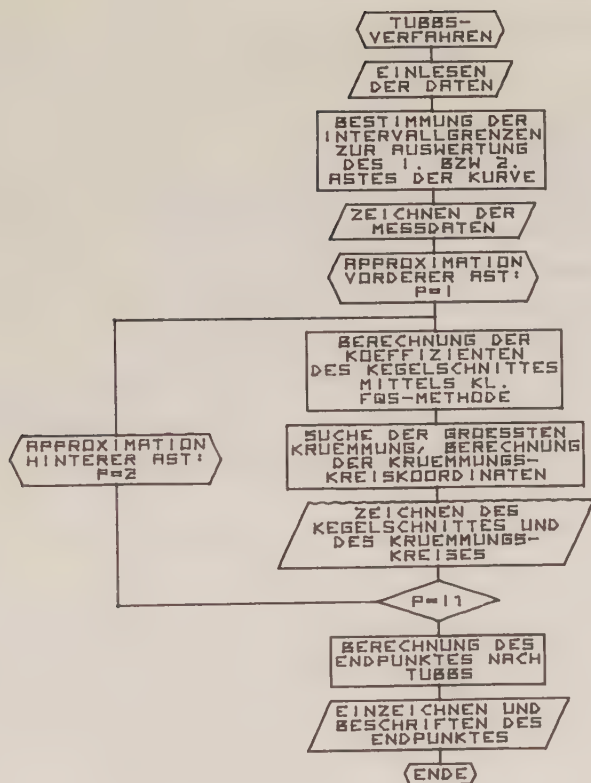


Abb. I.17

Δ_o = die größte Potentialdifferenz,
 Δ_v = die Potentialdifferenz vor Δ_o , und
 Δ_n = die Potentialdifferenz nach Δ_o .

Δv_R beschreibt die Volumeninkremente, die zur Auswertung der Kurve alle gleich groß sein müssen. $\Delta_o, \Delta_1, \Delta_2, \dots$ seien die in abfallender Größe angeordneten Potentialdifferenzen in unmittelbarer Umgebung von Δ_o . Schließlich sei $v_{\max}$ das Reagensvolumen, welches dem vor Δ_o liegenden Meßpunkt zugeordnet ist. Die Grundidee dieser Methode beruht darauf, daß das Äquivalenzpunktvolumen v_E in dem Intervall

$$v_{\max} \leq v_E \leq v_{\max} + \Delta v_R \quad (I.3.10)$$

liegt. Es gilt also mit $0 \leq \rho \leq 1$

$$v_E = v_{\max} + \rho \cdot \Delta v_R \quad (I.3.11)$$

Je nachdem, ob Δ_1 vor oder nach Δ_o liegt, ergibt sich weiter

$$v_E = v_{\max} + \begin{cases} \rho \cdot \Delta v_R & \text{für } \Delta_1 = \Delta_v \\ (1 - \rho) \Delta v_R & \Delta_1 = \Delta_n \end{cases} \quad (I.3.12)$$

Der Interpolationskoeffizient ρ wird von Keller und Richter mit

$$\rho = \frac{18 R_2 - 5 R_2^2 - 10 R_1^2 R_2 - 3}{20 - 20 R_1^2 R_2} \quad (I.3.13)$$

angegeben, wobei R_1 und R_2 abkürzend für

$$R_1 = \frac{\Delta_o}{\Delta_1} \quad \text{und} \quad R_2 = \frac{\Delta_2}{\Delta_1} \quad (I.3.14)$$

stehen. Soweit besitzt dieses Verfahren für symmetrische Kurven Gültigkeit und v_E resultiert aus (I.3.12) in Verbindung mit (I.3.13) und (I.3.14). Für unsymmetrische Kurven ist es sinnvoll, einen Heterovalenzausgleich in den Rechengang miteinzubeziehen. Dazu werden Heterovalenzfaktoren definiert, die für Redox titrationen naheliegend den Elektronenübergängen x für den ersten Ast und y für den hinteren Ast gleichgesetzt werden. Allgemein soll zur Darstellung des Heterovalenzausgleichs die Bezeichnung f für die Unsymmetriefaktoren geschrieben

werden. Zunächst werden die Differenzen Δ_1 , Δ_2 und Δ_3 mit dem entsprechenden Wert f multipliziert

$$\Delta^* := \Delta \cdot f \quad (I.3.15)$$

Nachdem die Zuordnung von Δ_2^* und Δ_3^* überprüft und Sorge getragen ist, daß die beiden transformierten Potentialdifferenzen auf verschiedenen Kurvenästen liegen, wird - wie auch in [14] ausführlich beschrieben - ein Näherungswert ρ^* für den Interpolationskoeffizienten ρ und den Heterovalenzausgleich für Δ_0 berechnet,

$$\rho^* := 1.58 \log \frac{\Delta_2^*}{\Delta_3^*} \quad (I.3.16)$$

und

$$\Delta_0^* := \Delta_0 \cdot \begin{cases} 1 + \rho^* \cdot (x - 1) \\ x - \rho^* \cdot (x - 1) \end{cases} \quad \text{für} \quad \begin{cases} \Delta_v > \Delta_n \\ \Delta_v < \Delta_n \end{cases} \quad (I.3.17)$$

Natürlich müssen auch die Hilfsgrößen R_1 und R_2 , die Gleichungen (I.3.14), dem neuen System angepaßt und mit den Heterovalenzfaktoren multipliziert werden. So kann schließlich mit den transformierten Größen der Interpolationskoeffizient (I.3.13) berechnet und aus (I.3.12) das Endpunktsvolumen ermittelt werden. Der schematische Aufbau des Rechenprogramms ist in Schaubild I.19 dargestellt.

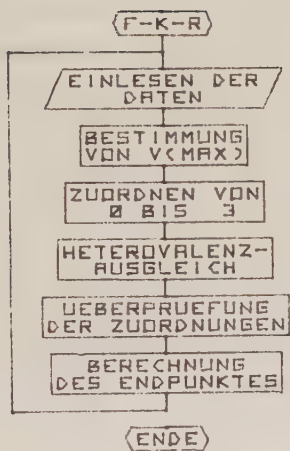


Abb. I.19

I.3c Ermittlung der Standardpotentiale E° aus praktischen Titrationskurven

Mit den zur Berechnung theoretischer Redoxtitrationskurven entwickelten Verfahren (Kapitel I.1) lassen sich sämtliche in der Praxis auftretenden Fälle simulieren. Sind alle Kenngrößen der Titration bekannt, so kann man die Potentialwerte und damit die theoretische Indikationskurve berechnen. Umgekehrt müßte es aber auch möglich sein, wenn praktische Titrationsmeßdaten vorliegen, bestimmte Kenngrößen zu ermitteln. Dies soll nun ausgenutzt werden, um die Standardpotentiale E° aus praktischen Titrationsdaten zu bestimmen.

Zuerst werden die Meßdaten in den Rechner eingelesen, daran anschließend - wie in Abschnitt I.1f beschrieben - die Kenngrößen, wie stöchiometrische Koeffizienten, Konzentrationen und Volumina usw. eingegeben. Ein erster Näherungswert für die Standardpotentiale ergibt sich aus der Theorie der isovalenten Redoxreaktionen mit $x = y = 1$ als

$$\begin{aligned} E_{1,\text{nähr}}^{\circ} &= \Delta E (v_E / 2) \\ \text{und} \\ E_{2,\text{nähr}}^{\circ} &= \Delta E (2 v_E) \end{aligned} \quad (I.3.18)$$

Hieran schließt das iterative Verfahren zur Ermittlung der Standardpotentiale an. Mit den Näherungswerten E° wird aus (I.1.10) der numerische Wert für die Gleichgewichtskonstante K berechnet.

$$K = \exp \left\{ \frac{x \cdot y \cdot F}{R \cdot T} (E_2^{\circ} - E_1^{\circ}) \right\} \quad (I.1.10)$$

Die Konzentrationsparameter erhält man analog den theoretischen Verfahren (siehe Abschnitt I.1f) als Lösung der Definitionsgleichung für die Gleichgewichtskonstante (I.1.9). Die theoretischen Potentiale resultieren aus den Nernstschen Gleichungen für die beiden Halbreaktionen, aus (I.1.5) für die Auswertung des ersten Astes und aus (I.1.6) für den hinteren Ast. Dies ist o.B.d.A. richtig, da in jeder Phase der Titration die Beziehung

$$\Delta E = \Delta E_1 = \Delta E_2 \quad (I.1.7)$$

gilt. Schreibt man die Nernstsche Gleichung allgemein mit den Bezeichnungen n für die Elektronenübergänge x bzw. y und $f(c)$ für das konzentrationsabhängige

Argument der Logarithmusfunktion, dann läßt sich E^0 gemäß Gleichung (I.3.19) ermitteln.

$$\Delta E_i = E^0 - \frac{R \cdot T}{n \cdot F} \ln f(c_i)$$

Fehlerquadratsumme:

$$S = \sum_i \left(\Delta E_i - E^0 + \frac{R \cdot T}{n \cdot F} \ln f(c_i) \right)^2 \stackrel{!}{=} \text{MIN}$$

Lösung des Ausgleichsproblems:

$$\frac{dS}{dE^0} = 0 \iff E^0 = \frac{1}{N} \sum_i \left(\Delta E_i + \frac{R \cdot T}{n \cdot F} \ln f(c_i) \right), \quad (I.3.19)$$

wobei N für die Anzahl der zum Ausgleich herangezogenen Meßwerte steht.

Die Auswertung erfolgt zuerst für den vorderen Ast. Es werden innerhalb des Ausgleichsbereiches die theoretischen Potentiale iterativ ermittelt und abgespeichert, anschließend nach (I.3.19) das neue E_1^0 errechnet. Nach demselben Modus wird für den zweiten Ast verfahren und auch hierfür ein neues E_2^0 bestimmt. Unterscheidet sich eines der beiden neuen Standardpotentiale um mehr als 0.1 mV vom vorherigen Näherungswert, so wird die Iteration bis zur Erreichung der geforderten Genauigkeit fortgesetzt. Zum Schluß ist vorgesehen, daß sowohl die praktischen Titrationsdaten als auch die theoretische Titrationskurve gezeichnet und die berechneten Standardpotentiale geschrieben werden. Der ausführliche Verfahrensablauf ist in Abbildung I.20 dargestellt.

Dieses Verfahren hat zwei Vorzüge. Zum ersten wird es dadurch möglich, Standardpotentiale auch von Substanzen zu bestimmen, für die bislang noch keine Daten vorlagen; zum zweiten ist es der praktische Beweis für die Richtigkeit der theoretischen Verfahren zur Berechnung von Titrationskurven und für die Notwendigkeit solcher Studien.

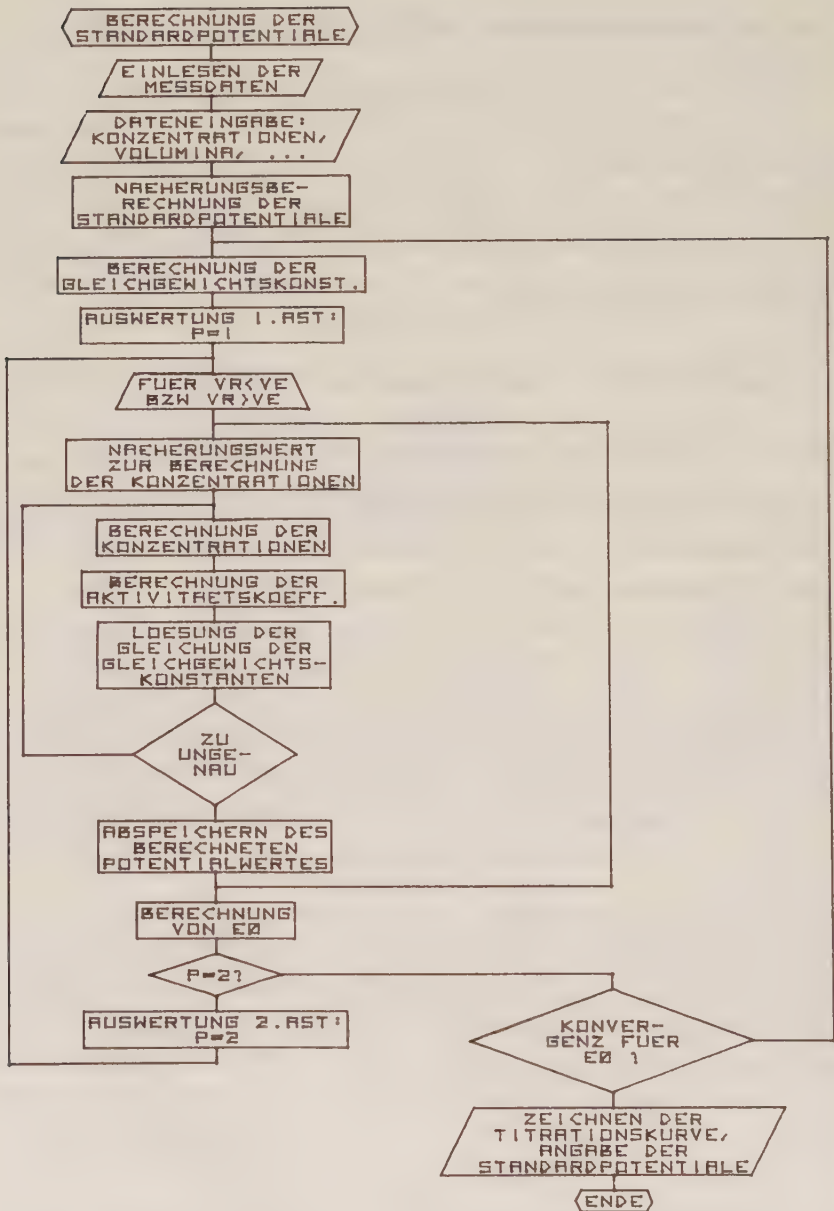


Abb. I.20

I.3d Beispiele

Am Beispiel je einer Titration von Ascorbinsäure mit Jod und Chlorpromazin (Megaphen ^R) mit Cer (IV) werden nun die beschriebenen Auswerteverfahren demonstriert. Es ist noch anzumerken, daß die Ascorbinsäurebestimmung unter Zusatz von Thionin aufgenommen wurde.

Wie in Abbildung I.21-1- ersichtlich ist, ergaben sich für diesen Datensatz die Standardpotentiale

$$\begin{array}{l} E_1^0 = 0.022 \text{ V} \\ \text{und} \\ E_1^0 = 0.395 \text{ V} . \end{array}$$

Das Tubbs-Verfahren, dargestellt in Bild I.21-2-, lieferte das Äquivalenzvolumen

$$v_E = 4.95 \text{ ml} ,$$

im Vergleich dazu das Ergebnis nach dem Fortuin-Keller-Richter-Verfahren

$$v_E = 4.99 \text{ ml} .$$

ASCORBINSÄURE / JOD

ANZAHL DER DATEN : 49
 ANFANGSZUGABEVOL. : 0 ml
 VOLUMENINKREMENT : 0.2 ml
 VORLAGEKONZENTR. : 0.01 N
 VORLAGEVOLUMEN : 50 ml
 TITERKONZENTRAT. : 0.1 N

-0.0796	-0.0662	-0.0607	-0.0574	-0.0549
-0.0528	-0.0508	-0.0488	-0.0470	-0.0451
-0.0432	-0.0413	-0.0394	-0.0373	-0.0352
-0.0330	-0.0307	-0.0283	-0.0256	-0.0227
-0.0197	-0.0160	-0.0103	-0.0001	0.0218
0.2667	0.3658	0.3842	0.3926	0.3975
0.4008	0.4033	0.4052	0.4069	0.4082
0.4094	0.4104	0.4113	0.4120	0.4128
0.4134	0.4139	0.4144	0.4149	0.4153
0.4157	0.4161	0.4164	0.4167	

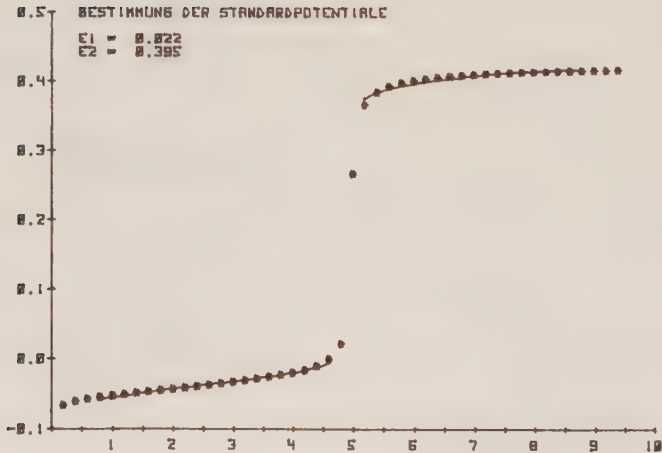


Abb. I.21 -1-

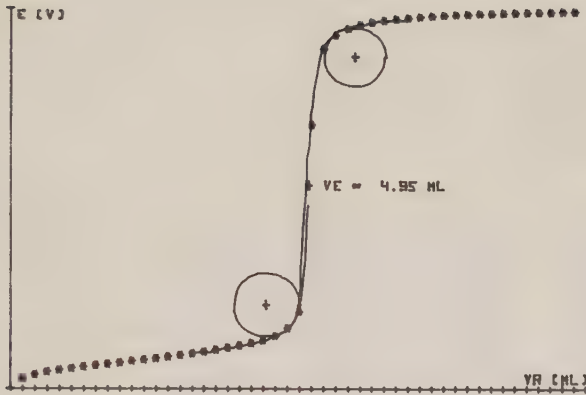


Abb. I. 21 -2-

Wie in Abbildung I.22-1- leicht zu ersehen ist, ließe sich auch für Chlorpromazin (Megaphen^R) ein theoretisches Standardpotential bestimmen. Doch schon an der Abweichung der theoretischen (durchgezogenen) Kurve zu den praktischen Meßdaten kann man erkennen, daß Theorie und Praxis in diesem Fall nicht übereinstimmen können. Tatsächlich ist die Umsetzung von Chlorpromazin ein Zweistufenredoxvorgang und theoretisch ein Standardpotential nicht eindeutig zuzuordnen.

Die Endpunktsbestimmung nach Tubbs, Bild I.22-2-, liefert das Volumen

$$v_E = 5.07 \text{ ml}$$

und wieder im Vergleich dazu das Ergebnis nach Fortuin-Keller-Richter

$$v_E = 5.11 \text{ ml} .$$

MEGAPHEN / CER(IV)

ANZAHL DER DATEN : 51
 ANFANGSZUGABEVOL.: 0 ml
 VOLUMENINKREMENT : 0.2 ml
 VORLAGEKONZENTR. : 5.00000E-03 mol/l
 VORLAGEVOLUMEN 50 ml
 TITERKONZENTRAT. : 0.1 mol/l

0.5535	0.5782	0.5910	0.6006	0.6076
0.6130	0.6172	0.6207	0.6235	0.6258
0.6277	0.6292	0.6303	0.6316	0.6328
0.6338	0.6348	0.6358	0.6371	0.6386
0.6400	0.6416	0.6441	0.6478	0.6543
0.6781	0.8931	0.9338	0.9546	0.9647
0.9721	0.9781	0.9831	0.9880	0.9930
0.9966	0.9998	1.0028	1.0059	1.0093
1.0136	1.0172	1.0197	1.0226	1.0240
1.0271	1.0289	1.0317	1.0339	1.0361
1.0381				

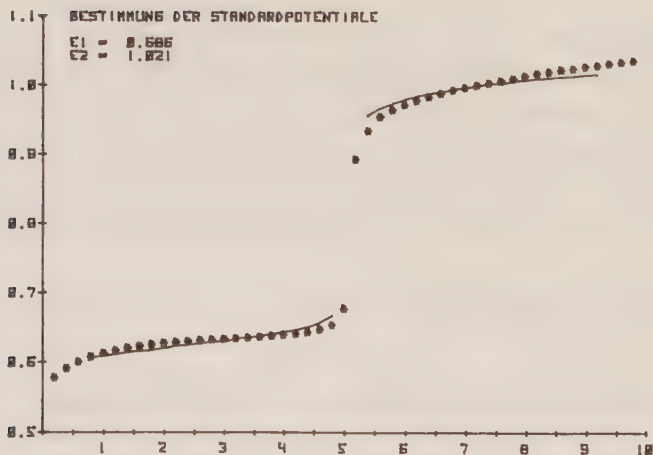


Abb. I.22 -1-

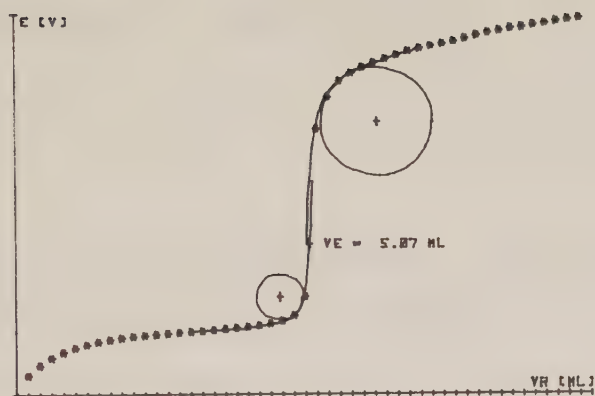


Abb. I.22 -2-

I.4 DARSTELLUNG VON KURVEN MITTELS APPROXIMIERENDER SPLINE

Liegen Meßdaten optisch schon sehr gut auf einer glatten Kurve, so kann in vielen Fällen von einer Ausgleichsrechnung abgesehen werden. Es genügt Interpolation. Eine Möglichkeit stellen die bekannten Newton- und Lagrange-Interpolationspolynome dar. Sie haben jedoch den Nachteil, daß sie bei großer Datendichte umständlich zu handhaben sind und durchschwingen. Wesentlich besser eignen sich Splinefunktionen. Unter einem Spline $s(x)$ versteht man (eine Menge von) Funktionen $f_i(x)$, die im Prinzip analog einem Polygonzug erklärt sind. Die $f_i(x)$ sind für fortlaufendes i in abgeschlossenen Intervallen J_i definiert und sollen in den Knoten stetig aneinanderstoßen. Charakteristisch für Splinefunktionen kommt aber darüberhinaus noch die Forderung hinzu, daß die Funktionen $f_i(x)$ mehrfach stetig differenzierbar und die Ableitungen in den Knoten stetig aneinander zu schließen sein müssen.

Natürlich kann man mit Splines auch ausgleichen, doch sind solche Verfahren in der Literatur kaum beschrieben. Späth [37] gibt einen Algorithmus an, wobei er als Ausgleichsansatz die Fehlerdifferenz positiv proportional den Sprüngen der dritten Ableitung in den einzelnen Punkten setzt. Die Proportionalitätsfaktoren werden durch Kontrolle auf einem Sichtschirm "angepaßt". Diese Methode scheint mir als Standardverfahren nicht geeignet. Es werden daher mehrere Möglichkeiten allgemeingültiger Splineapproximationsverfahren angegeben.

Zur Beschreibung der Splinefunktionen bezeichnen die einzelnen Größen

x bzw. x_i die monoton steigenden Abszissenwerte,

y_i und $f(x_i)$ die Ordinaten,

N die Anzahl der Meßpunkte und

$\Delta x_i = x_{i+1} - x_i$ die Abszisseninkremente.

I.4a Interpolation mittels Splinefunktionen

Das Standardbeispiel der Splineinterpolation sind die kubischen Splinefunktionen. Der interpolierende Spline besteht in diesem Fall aus $N-1$, jeweils in den abgeschlossenen Intervallen $[x_i, x_{i+1}]$ definierten kubischen Polynomen

$$s(x) = \{ f_i(x) = A_i(x-x_i)^3 + B_i(x-x_i)^2 + C_i(x-x_i) + D_i, \\ x_i \leq x \leq x_{i+1}; \quad i = 1 \text{ bis } N-1 \} \quad (\text{I.4.1})$$

Die Bedingungen die an die Funktionen gestellt sind, bedeuten stetiges Aneinanderstoßen der aufeinanderfolgenden Polynome, sowie deren erster und zweiter Ableitungen. Formelmäßig sieht dies folgendermaßen aus:

$$y_i = f_i(x_i) = D_i \quad (\text{I.4.2})$$

$$y_{i+1} = f_i(x_{i+1}) = A_i \Delta x_i^3 + B_i \Delta x_i^2 + C_i \Delta x_i + D_i$$

$$y'_i = f'_i(x_i) = C_i \quad (\text{I.4.3})$$

$$y'_{i+1} = f'_i(x_{i+1}) = 3 A_i \Delta x_i^2 + 2 B_i \Delta x_i + C_i$$

$$y''_i = f''_i(x_i) = 2 B_i \quad (\text{I.4.4})$$

$$y''_{i+1} = f''_i(x_{i+1}) = 6 A_i \Delta x_i + 2 B_i$$

und damit

$$f_{i-1}(x_i) = f_i(x_i) \quad (\text{I.4.5})$$

$$f'_{i-1}(x_i) = f'_i(x_i) \quad (\text{I.4.6})$$

$$f''_{i-1}(x_i) = f''_i(x_i) \quad (\text{I.4.7})$$

Aus (I.4.2) und (I.4.4) ergeben sich die Koeffizienten A_i , B_i , C_i und D_i in Abhängigkeit der Funktionswerte und der zweiten Ableitungen

$$A_i = \frac{1}{6 \Delta x_i} (y''_{i+1} - y''_i) \quad (I.4.8)$$

$$B_i = 0.5 y''_i \quad (I.4.9)$$

$$C_i = \frac{1}{\Delta x_i} (y_{i+1} - y_i) - \frac{\Delta x_i}{6} (y''_{i+1} + 2 y''_i) \quad (I.4.10)$$

und

$$D_i = y_i. \quad (I.4.11)$$

Diese Beziehungen gelten für die Indizes $i = 1$ bis $N - 1$. Da in (I.4.8), (I.4.9) und (I.4.10) die y''_i unbekannt sind, müssen wir - um die 4 (N-1) Polynomkoeffizienten zu bestimmen - nur die zweiten Ableitungen berechnen und kennen damit unseren Spline. Der einfacheren Darstellung willen seien im weiteren Verlauf der Beschreibung die Abszisseninkremente $\Delta x_i = x_{i+1} - x_i$ als äquivalent angenommen, also $\Delta x_i = \Delta x$.

Aus der Stetigkeitsbeziehung (I.4.6)

$$f'_{i-1}(x_i) = f'_i(x_i),$$

das bedeutet

$$3 A_{i-1} \Delta x^2 + 2 B_{i-1} \Delta x + C_{i-1} = C_i \quad (I.4.12)$$

resultieren in Verbindung mit (I.4.8) bis (I.4.10) N-2 Bestimmungsgleichungen für die zweiten Ableitungen, $i = 2$ bis $N-1$,

$$y''_{i-1} \Delta x + 4 y''_i \Delta x + y''_{i+1} \Delta x = \frac{6}{\Delta x} (y_{i+1} - 2 y_i + y_{i-1}) \quad (I.4.13)$$

oder etwas einfacher geschrieben

$$y''_{i-1} + 4 y''_i + y''_{i+1} = \frac{6}{\Delta x^2} (y_{i+1} - 2 y_i + y_{i-1}). \quad (I.4.14)$$

Nimmt man o.B.d.A. $y''_1 = y''_N = 0$ an, so ist das Gleichungssystem (I.4.14) sehr einfach lösbar.

I.4b Approximation durch Splinefunktionen

Approximationsverfahren lassen sich ganz leicht herleiten, wenn man z.B. die Ausgleichsintervalle größer wählt, d.h. den Gültigkeitsbereich einer Funktion $f_i(x)$ nicht nur auf ein Abszisseninkrement, sondern auf zwei oder drei erweitert. Eine andere Möglichkeit wäre, die Stetigkeitsforderungen auf mehr als nur zwei Ableitungen auszudehnen. In jedem Fall erhält man ein überbestimmtes Gleichungssystem für die unbekannten Koeffizienten, das jedoch mittels Gauß-Transformation [32] auf ein explizit lösbares quadratisches, symmetrisches lineares Gleichungssystem führt. Die Gauß-Transformation ist äquivalent der kleinsten Fehlerquadratsummenmethode und in Matrizen Schreibweise erklärt. Dabei wird ein überbestimmtes lineares Gleichungssystem von links mit der transponierten Koeffizientenmatrix multipliziert und liefert als Lösung der (Ausgleichs)rechnung die gesuchten Größen.

$$R u = r \quad (I.4.15)$$

$$\underbrace{R^T R}_{R^*} u = \underbrace{R^T r}_{r^*} \quad (I.4.16)$$

$$R^* u = r^* \quad (I.4.17)$$

Die Matrizen R und R^* sind bei den beschriebenen Verfahren immer blocktriagonal. R^* sieht allgemein geschrieben wie folgt aus:

$$R^* = \begin{bmatrix} B & C^T & & & 0 \\ C & A & C^T & & \\ & C & A & C^T & \\ & & \ddots & \ddots & \ddots \\ 0 & & & C & A & C^T \\ & & & & C & D \end{bmatrix} \quad (I.4.18)$$

Die Blockmatrizen A , B , C und D erhalten je nach Approximationsansatz anderes Aussehen. Die Lösung des Gleichungssystems (I.4.17) wird im nachfolgenden Abschnitt I.4c behandelt. Eine Normierung der äquidistanten Abszisseninkremente auf die Länge Eins, $\Delta x = 1$, schränkt die Allgemeingültigkeit

der Splineverfahren in keinsten Weise ein, da dies nur einer linearen Transformation entspricht, erleichtert jedoch die Darstellung und Beschreibung der Methoden ganz erheblich.

- 1 - Ausgleichende kubische Spline

Diesem ausgleichenden Splinemodell liegen kubische Polynome $f_i(x)$ zugrunde, die sich in den Intervallen $[x_i, x_{i+2}]$ für $i = 1$ bis $N-2$ zweimal stetig differenzierbar überlappen bzw. aneinanderstoßen,

$$f_i(x) = A_i(x - x_{i+1})^3 + B_i(x - x_{i+1})^2 + C_i(x - x_{i+1}) + D_i \quad (I.4.19)$$

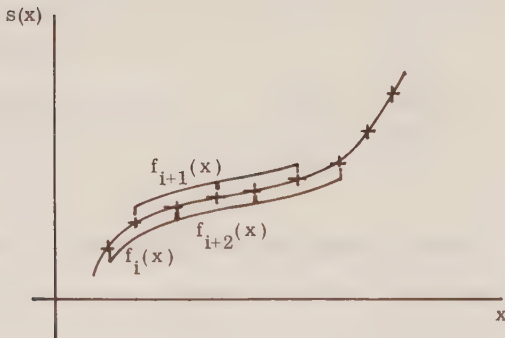


Abb. I.23: Definitionsbereiche der kubischen Polynome.

Für $i = 1$ bis $N-2$ gelten dann die Beziehungen:

$$\begin{aligned} y_i &= f_i(x_i) = -A_i + B_i - C_i + D_i \\ y_{i+1} &= f_i(x_{i+1}) = D_i \\ y_{i+2} &= f_i(x_{i+2}) = A_i + B_i + C_i + D_i \end{aligned} \quad (I.4.20)$$

$$\begin{aligned} y_i' &= f_i'(x_i) = 3 A_i - 2 B_i + C_i \\ y_{i+1}' &= f_{i+1}'(x_{i+1}) = C_i \end{aligned} \quad (I.4.21)$$

$$y_{i+2}' = f_{i+2}'(x_{i+2}) = 3 A_i + 2 B_i + C_i$$

$$\begin{aligned} y_i'' &= f_i''(x_i) = -6 A_i + 2 B_i \\ y_{i+1}'' &= f_{i+1}''(x_{i+1}) = 2 B_i \end{aligned} \quad (I.4.22)$$

$$y_{i+2}'' = f_{i+2}''(x_{i+2}) = 6 A_i + 2 B_i$$

und für $i = 1$ bis $N - 3$ die Koppelungsbedingungen

$$f_i'(x_{i+1}) = f_{i+1}'(x_{i+1}) \quad (I.4.23)$$

$$f_i'(x_{i+2}) = f_{i+1}'(x_{i+2}) \quad (I.4.24)$$

$$f_i''(x_{i+1}) = f_{i+1}''(x_{i+1}) \quad (I.4.25)$$

$$f_i''(x_{i+2}) = f_{i+1}''(x_{i+2}) \quad (I.4.26)$$

Das überbestimmte Gleichungssystem für die $4(N-2)$ unbekannten Koeffizienten A_i, B_i, C_i und D_i nimmt die Größe von $7(N-3) + 3 = 7N - 18$ Zeilen und $4(N-2) = 4N - 8$ Spalten an. Es wiederholen sich $N-3$ mal die Gleichungen (I.4.27) bis (I.4.33) und zwar fortlaufend für die Indizes 1 bis $N-3$; in den letzten drei Zeilen erscheinen für $i = N-2$ noch einmal (I.4.27), (I.4.28) und (I.4.29).

Aus (I.4.20) erhält man

$$A_i + C_i = (y_{i+2} - y_i) / 2 \quad (I.4.27)$$

$$B_i + D_i = (y_{i+2} + y_i) / 2 \quad (I.4.28)$$

und

$$D_i = y_{i+1} \quad (I.4.29)$$

(I.4.21) verknüpft mit (I.4.24) ergibt

$$3 A_i + 2 B_i + C_i = C_{i+1}$$

$$\text{oder} \quad 3 A_i + 2 B_i + C_i - C_{i+1} = 0 ; \quad (I.4.30)$$

weiter folgt aus (I.4.21) mit (I.4.23)

$$\begin{aligned} C_i &= 3 A_{i+1} - 2 B_{i+1} + C_{i+1} \\ \text{oder} \quad C_i - 3 A_{i+1} + 2 B_{i+1} - C_{i+1} &= 0 \end{aligned} \quad (I.4.31)$$

Analog ergibt (I.4.22) verknüpft mit (I.4.25)

$$\begin{aligned} 2 B_i &= - 6 A_{i+1} + 2 B_{i+1} \\ \text{oder} \quad B_i + 3 A_{i+1} - B_{i+1} &= 0 ; \end{aligned} \quad (I.4.32)$$

und aus (I.4.22) mit (I.4.26) folgt

$$\begin{aligned} 6 A_i + 2 B_i &= 2 B_{i+1} \\ \text{oder} \quad 3 A_i + B_i - B_{i+1} &= 0 . \end{aligned} \quad (I.4.33)$$

Die gaußtransformierte Matrix R^* hat die Ordnung $4 (N-2)$ und ihre $4 * 4$ großen Blockmatrizen A, B, C und D haben folgendes Aussehen :

$$\begin{aligned}
 A &= \begin{bmatrix} 91 & 0 & 7 & 0 \\ 0 & 25 & 0 & 1 \\ 7 & 0 & 5 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 2 \end{bmatrix} \\
 B &= \begin{bmatrix} 46 & 18 & 4 & 0 \\ 18 & 13 & 2 & 1 \\ 4 & 2 & 3 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 2 \end{bmatrix} \\
 C &= \begin{bmatrix} 0 & 12 & -3 & 0 \\ -12 & -8 & 2 & 0 \\ -3 & -2 & -2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \\
 D &= \begin{bmatrix} 46 & -18 & 4 & 0 \\ -18 & 13 & -2 & 1 \\ 4 & -2 & 3 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 2 \end{bmatrix}
 \end{aligned} \quad (I.4.34)$$

Der Rechteseitevektor $\mathbf{r}^*$ ist sukzessive, für $i = 1$ bis $N-2$, aus den Vektoren $\mathbf{r}_i^*$ mit

$$\mathbf{r}_i^* = \begin{bmatrix} (y_{i+2} - y_i) / 2 \\ (y_{i+2} + y_i) / 2 \\ (y_{i+2} - y_i) / 2 \\ (y_{i+2} + y_i) / 2 + y_{i+1} \end{bmatrix} \quad (I.4.34a)$$

aufgebaut.

- 2 - exponentielle Splineapproximation

Es werden wieder Punkte (x_i, y_i) betrachtet, durch die glatte Kurven gelegt werden sollen. In diesem Beispiel werden mehrfach stetig differenzierbare, nichtpolynomiale Funktionen der Form

$$f_i(x) = A_i u + B_i t + ut \{ C_i g(u) + D_i g(t) \} \quad (I.4.35)$$

zu verallgemeinerten Splinen zusammengesetzt. Dabei bedeuten

$$\begin{aligned} t &= x - x_i \\ \text{und} \quad u &= 1 - t, \end{aligned} \quad (I.4.36)$$

die Funktionen g wurden in der Form

$$\begin{aligned} g(u) &= e^t \\ \text{und} \quad g(t) &= e^u \end{aligned} \quad (I.4.37)$$

gewählt. Der Gültigkeitsbereich der $f_i(x)$ erstreckt sich auf die abgeschlossenen Intervalle $[x_i, x_{i+1}]$, deren Länge - wie vereinbart - auf Eins normiert sein soll. Die Funktionen und ihre Differentiale nehmen dann die Gestalt an:

$$f_i(x) = A_i(1-t) + B_i t + (1-t)t \{ C_i e^t + D_i e^{1-t} \} \quad (I.4.38)$$

$$f'_i(x) = -A_i + B_i + (1-t-t^2) C_i e^t + (1-3t+t^2) D_i e^{1-t} \quad (I.4.39)$$

$$f''_i(x) = -t C_i e^t (3+t) + D_i e^{1-t} (-4+5t-t^2) \quad (I.4.40)$$

$$f'''_i(x) = -C_i e^t (3+5t+t^2) + D_i e^{1-t} (9-7t+t^2) \quad (I.4.41)$$

Zur Berechnung der 4 (N-1) Koeffizienten A_i , B_i , C_i und D_i ist nun gefordert, daß

$$\begin{aligned} y_i &= f_i(x_i) \\ \text{und} \quad y_{i+1} &= f_i(x_{i+1}) \end{aligned} \quad (I.4.42)$$

berücksichtigt, sowie die ersten drei Ableitungen stetig gekoppelt sein sollen

$$\begin{aligned} f'_i(x_{i+1}) &= f'_{i+1}(x_{i+1}) \\ f''_i(x_{i+1}) &= f''_{i+1}(x_{i+1}) \\ \text{und} \quad f'''_i(x_{i+1}) &= f'''_{i+1}(x_{i+1}) \end{aligned} \quad (I.4.43)$$

Für $x = x_i$, d.h. $t = 0$, erhält man aus (I.4.38) bis (I.4.41)

$$\begin{aligned} f_i(x_i) &= A_i \\ f'_i(x_i) &= -A_i + B_i + C_i + e D_i \\ f''_i(x_i) &= -4 e D_i \\ f'''_i(x_i) &= -3 C_i + 9 e D_i, \end{aligned} \quad (I.4.44)$$

für $x = x_{i+1}$, d.i. $t = \Delta x = 1$ ergibt sich

$$\begin{aligned} f_i(x_{i+1}) &= B_i \\ f'_i(x_{i+1}) &= -A_i + B_i - e C_i - D_i \\ f''_i(x_{i+1}) &= -4 e C_i \\ f'''_i(x_{i+1}) &= -9 e C_i + 3 D_i \end{aligned} \quad (I.4.45)$$

Aus (I.4.42) und (I.4.43) ergeben sich nun in Verbindung mit (I.4.44) und (I.4.45) die Bestimmungsgleichungen zur Besetzung der Matrix R :

Für $i = 1$ bis $N - 1$ gilt

$$\begin{aligned} A_i &= y_i \\ B_i &= y_{i+1} \end{aligned}$$

und für $i = 1$ bis $N - 2$

$$\begin{aligned} -A_i + B_i - e C_i - D_i + A_{i+1} - B_{i+1} - C_{i+1} - e D_{i+1} &= 0 \\ C_i - D_{i+1} &= 0 \\ -3 e C_i + D_i + C_{i+1} - 3 e D_{i+1} &= 0 \end{aligned} \quad (I.4.46)$$

Nach Ausführung der Gauß-Transformation haben die Teilmatrizen A, B, C und D von R^* die Gestalt

$$\begin{aligned} A &= \begin{bmatrix} 3 & -2 & e-1 & 1-e \\ -2 & 3 & 1-e & e-1 \\ e-1 & 1-e & 10e^2+3 & -4e \\ 1-e & e-1 & -4e & 10e^2+3 \end{bmatrix} \\ B &= \begin{bmatrix} 2 & 1 & e & 1 \\ -1 & 2 & -e & -1 \\ e & -e & 10e^2+1 & -2e \\ 1 & -1 & -2e & 2 \end{bmatrix} \\ C &= \begin{bmatrix} -1 & 1 & -e & -1 \\ 1 & -1 & e & 1 \\ 1 & -1 & -2e & 2 \\ e & -e & 10e^2-1 & -2e \end{bmatrix} \\ D &= \begin{bmatrix} 2 & -1 & -1 & -e \\ -1 & 2 & 1 & e \\ -1 & 1 & 2 & -2e \\ -e & e & -2e & 10e^2+1 \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (I.4.47)$$

Die N-1 Vektoren Γ_i^* lauten

$$\Gamma_i^* = \begin{vmatrix} y_i \\ y_{i+1} \\ 0 \\ 0 \end{vmatrix} \quad (I.4.47a)$$

- 3 - Gebrochen rationale Splinefunktionen (2 Punkte)

Hierbei haben die approximierenden Funktionen die Gestalt

$$f_i(x) = A_i u + B_i t + C_i \frac{u^3}{pt+1} + D_i \frac{t^3}{pu+1}, \quad (I.4.48)$$

wobei wieder

$$\begin{aligned} t &= x - x_i \\ u &= 1 - t \end{aligned} \quad (I.4.36)$$

bedeuten und p frei wählbare, positive Parameter sind. Die $f_i(x)$ werden für die Intervalle $[x_i, x_{i+1}]$ bestimmt, d.h. auch hier sind $4(N-1)$ unbekannte Koeffizienten A_i, B_i, C_i und D_i zu berechnen. Weiter sollen auch in diesem Beispiel die Funktionen dreimal stetig differenzierbar fortgesetzt werden. Für $x = x_i$, das bedeutet $t = 0$ und $u = 1$ resultieren die Gleichungen

$$\begin{aligned} f_i(x_i) &= A_i + C_i \\ f_i'(x_i) &= B_i - A_i - (p+3) C_i \\ f_i''(x_i) &= 2(p^2 + 3p + 3) C_i \\ f_i'''(x_i) &= -6(p+1)^3 C_i + \frac{6}{p+1} D_i; \end{aligned} \quad (I.4.49)$$

für $x = x_{i+1}$, d.i. $t = 1$ und $u = 0$ erhält man

$$\begin{aligned} f_i(x_{i+1}) &= B_i + D_i \\ f_i'(x_{i+1}) &= B_i - A_i + (p+3) D_i \\ f_i''(x_{i+1}) &= 2(p^2 + 3p + 3) D_i \\ f_i'''(x_{i+1}) &= -\frac{6}{p+1} C_i - 6(p+1)^3 D_i. \end{aligned} \quad (I.4.50)$$

und

Analog zum vorher beschriebenen Beispiel folgen aus den Funktions- und Stetigkeitsbedingungen

$$\begin{aligned} y_i &= f_i(x_i) \\ y_{i+1} &= f_i(x_{i+1}) \end{aligned} \quad (I.4.51)$$

und

$$\begin{aligned} f'_i(x_{i+1}) &= f'_{i+1}(x_{i+1}) \\ f''_i(x_{i+1}) &= f''_{i+1}(x_{i+1}) \\ f'''_i(x_{i+1}) &= f'''_{i+1}(x_{i+1}) \end{aligned} \quad (I.4.52)$$

die Bestimmungsgleichungen zur Besetzung von R

für $i = 1$ bis $N-1$

$$\begin{aligned} A_i + C_i &= y_i \\ B_i + D_i &= y_{i+1} \end{aligned} \quad (I.4.53)$$

und für $i = 1$ bis $N-2$

$$\begin{aligned} -A_i + B_i + (p+3)D_i + A_{i+1} - B_{i+1} + (p+3)C_{i+1} &= 0 \\ D_i - C_{i+1} &= 0 \\ C_i + (p+1)^4 D_i - (p+1)^4 C_{i+1} + D_{i+1} &= 0. \end{aligned} \quad (I.4.54)$$

Die Matrix R^* setzt sich dann zusammen aus den Einzelmatrizen

$$\begin{aligned} A &= \begin{vmatrix} 6 & -2 & 2p+7 & -(p+3) \\ -2 & 2 & -(p+3) & 1 \\ 2p+7 & -(p+3) & (p+1)^8 + (p+1)^3 + 3 & 0 \\ -(p+3) & 1 & 0 & (p+1)^8 + (p+1)^3 + 3 \end{vmatrix} \\ B &= \begin{vmatrix} 2 & 0 & 1 & -(p+3) \\ 0 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 2 & (p+1)^4 \\ -(p+3) & 1 & (p+1)^4 & (p+1)^8 + (p+1)^2 + 2 \end{vmatrix} \end{aligned}$$

$$C = \begin{vmatrix} -2 & 0 & 0 & 2p+6 \\ 1 & 0 & 0 & -(p+3) \\ -(p+3) & 0 & -(p+1)^4 & (p+1)^8 + (p+3)^2 - 1 \\ 0 & 0 & 1 & (p+1)^4 \end{vmatrix}$$

$$D = \begin{vmatrix} 5 & -2 & 2p+7 & 0 \\ -2 & 2 & -(p+3) & 1 \\ 2p+7 & -(p+3) & (p+1)^8 + (p+3)^2 - 2 & -(p+1)^4 \\ 0 & 1 & -(p+1)^4 & 2 \end{vmatrix}$$

(I.4.55)

und r_i^* aus den Vektoren r_i^* mit

$$r_i^* = \begin{vmatrix} y_i \\ y_{i+1} \\ 0 \\ 0 \end{vmatrix} \quad (I.4.55a)$$

- 4 - Gebrochen rationale Splinefunktionen (3 Punkte)

Dieselben Funktionen (I.4.48) lassen sich ebenso zur Splineapproximation heranziehen, wenn man den Gültigkeitsbereich der $f_i(x)$ von ein auf zwei Abszisseninkremente erweitert. Dies erlaubt andererseits, auf die Forderung, daß die Splinefunktion auch in ihrer dritten Ableitung stetig sein soll, zu verzichten.

$$f_i(x) = A_i u + B_i t + C_i \frac{u^3}{p t + 1} + D_i \frac{t^3}{p u + 1} \quad (I.4.48)$$

Die Auswerteintervalle sind jetzt für $i = 2$ bis $N-1$ die $[x_{i-1}, x_{i+1}]$ und die Größen t und u (I.4.36) nehmen in den Punkten x_{i-1} , x_i und x_{i+1} die Werte

$$x = x_{i-1} : \quad t = -1 \quad \text{und} \quad u = 2$$

$$x = x_i : \quad t = 0 \quad \text{und} \quad u = 1$$

$$(I.4.56)$$

$$\text{sowie} \quad x = x_{i+1} : \quad t = 1 \quad \text{und} \quad u = 0$$

an.

Allerdings kommt für den Parameter p die Einschränkung $p \neq 1$ hinzu, da sonst Unstetigkeiten der Funktionen und ihrer Ableitungen auftreten.

Es gilt nun für $i = 2$ bis $N-1$:

$$\begin{aligned} f_i(x_{i-1}) &= 2A_i - B_i + \frac{8}{1-p} C_i - \frac{1}{2p+1} D_i \\ f_i(x_i) &= A_i + C_i \\ f_i(x_{i+1}) &= B_i + D_i \end{aligned} \quad (I.4.57)$$

$$\begin{aligned} f'_i(x_{i-1}) &= -A_i + B_i + 4 \frac{p-3}{(1-p)^2} C_i + \frac{5p+3}{(2p+1)^2} D_i \\ f'_i(x_i) &= -A_i + B_i - (p+3) C_i \\ f'_i(x_{i+1}) &= -A_i + B_i \end{aligned} \quad (I.4.58)$$

und

$$\begin{aligned} f''_i(x_{i-1}) &= 4 \frac{p^2+3}{(1-p)^3} C_i - 2 \frac{7p^2+9p+3}{(2p+1)^3} D_i \\ f''_i(x_i) &= 2(p^2+3p+3) C_i \\ f''_i(x_{i+1}) &= 2(p^2+3p+3) D_i \end{aligned} \quad (I.4.59)$$

Aus den Funktionsforderungen

$$\begin{aligned} f_i(x_{i-1}) &= y_{i-1} \\ f_i(x_i) &= y_i \\ f_i(x_{i+1}) &= y_{i+1} \end{aligned} \quad (I.4.60)$$

erhält man für $i = 2$ bis $N-1$:

$$\begin{aligned} 2A_i - B_i + \frac{8}{1-p} C_i - \frac{1}{2p+1} D_i &= y_{i-1} \\ A_i + C_i &= y_i \\ B_i + D_i &= y_{i+1} \end{aligned} \quad (I.4.61)$$

und aus den Koppelungsbedingungen

$$\begin{aligned} f_i'(x_i) &= f_{i+1}'(x_i) \\ f_i'(x_{i+1}) &= f_{i+1}'(x_{i+1}) \\ f_i''(x_{i+1}) &= f_{i+1}''(x_{i+1}) \end{aligned} \quad (1.4.62)$$

resultieren für $i = 2$ bis $N - 2$ die Beziehungen

$$\begin{aligned} -A_i + B_i - (p+3) C_i + A_{i+1} - B_{i+1} - 4 \frac{p-3}{(1-p)^2} C_{i+1} - \frac{5p+3}{(2p+1)^2} D_{i+1} &= 0 \\ -A_i + B_i + (p+3) C_i + A_{i+1} - B_{i+1} + (p+3) C_{i+1} &= 0 \quad (1.4.63) \\ D_i &= C_{i+1} \end{aligned}$$

Damit läßt sich die Matrix R aufstellen und die Gauß-Transformation durchführen. Bezeichnet man einige Terme kurz mit j, k, l, m und n

$$\begin{aligned} \frac{8}{1-p} &=: j \\ \frac{1}{2p+1} &=: k \\ p+3 &=: l \\ 4 \frac{p-3}{(1-p)^2} &=: m \\ \frac{5p+3}{(2p+1)^2} &=: n \end{aligned}$$

so sehen die Teilmatrizen von R^* folgendermaßen aus:

$$A = \begin{vmatrix} 9 & -6 & 1-m+2(j+1) & -(2k+l+n) \\ -6 & 6 & m-j-2l & 1+k+l+n \\ 1-m+2(j+1) & m-j-2l & 2+j^2+2l^2+m^2 & mn-jk \\ -(2k+l+n) & 1+k+l+n & mn-jk & 2+k^2+l^2+n^2 \end{vmatrix}$$

$$B = \begin{vmatrix} 7 & -4 & 1+2j+l & -(2k+l) \\ -4 & 4 & -(j+l) & 1+k+l \\ 1+2j+l & -(j+l) & 1+j^2+l^2 & -jk \\ -(2k+l) & 1+k+l & -jk & 2+k^2+l^2 \end{vmatrix}$$

$$C = \begin{vmatrix} -2 & 2 & -1 & 1 \\ 2 & -2 & 1 & -1 \\ m-l & l-m & lm & l^2-1 \\ n & -n & ln & 0 \end{vmatrix}$$

und

$$D = \begin{vmatrix} 7 & -3 & 1+2j+l-m & -(2k+n) \\ -3 & 4 & m-j-l & 1+k+n \\ 1+2j+l-m & m-j-l & j^2+l^2+m^2+2 & mn-jk \\ -(2k+n) & 1+k+n & mn-jk & 1+k^2+n^2 \end{vmatrix}$$

(I.4.65)

Der Spaltenvektor $\mathbf{r}^*$ setzt sich in diesem Fall aus den Einzelvektoren

$$\mathbf{r}_i^* = \begin{vmatrix} y_i \\ y_{i+1} \\ 0 \\ 0 \end{vmatrix} \quad (I.4.65a)$$

zusammen.

I.4c Verfahrensbeschreibung

Das zu bestimmende tridiagonale Blockmatrizensystem $R^* u = r^*$, wobei R^* die Form (I.4.18) hat, läßt sich nach Faktorisierung von R^* als sogenannte Blockelimination nach dem Gaußschen Algorithmus lösen [25]. Zerlegt man die $r \times r$ große Matrix R^* in ein Produkt zweier Blockbidiagonalmatrizen L und M , wobei r der Gesamtzahl der zu bestimmenden Koeffizienten entspricht,

$$R^* = L M, \quad (I.4.66)$$

$$L = \begin{vmatrix} F_1 & & & 0 \\ C & F_2 & & \\ & C & F_3 & \\ 0 & & C & F_q \end{vmatrix}$$

$$M = \begin{vmatrix} E & G_1 & & 0 \\ & E & G_2 & \\ & & E & G_3 \\ 0 & & & E & G_{q-1} \\ & & & & E \end{vmatrix} \quad (I.4.67)$$

so haben jeder der Blöcke F_i , G_i und E dieselbe Ordnung wie A , B , C und D . Die Matrizen C in L sind identisch mit den C von R^* . E bezeichnet die Einheitsmatrix. q beschreibt die "Block"ordnung der Matrizen R^* , L und M und ist gleich dem Quotienten aus r durch die Ordnung der Einzelmatrizen A , B , Dieser Ansatz der Faktorisierung

$$R^* u = r^* \quad (I.4.17)$$

$$\underbrace{LM} u = r^* \quad (I.4.68)$$

führt direkt zu dem Lösungsgang

$$\begin{aligned} L v &= r^* \\ \text{und} \quad M u &= v \end{aligned} \quad (I.4.69)$$

Der Algorithmus verläuft nach folgendem Schema:

$$\begin{aligned} F_1 &= B \\ G_1 &= B^{-1} C^T \\ v_1 &= B^{-1} r_1^* \end{aligned}$$

für $i = 2$ bis $q - 1$

$$\begin{aligned} F_i &= A - C G_{i-1} \\ G_i &= F_i^{-1} C^T \\ v_i &= F_i^{-1} (r_i^* - C v_{i-1}) \\ F_q &= D - C G_{q-1} \\ u_q &= v_q = F_q^{-1} (r_q^* - C v_{q-1}), \end{aligned} \quad (I.4.70)$$

und rückwärts für $i = q - 1$ bis 1

$$u_i = v_i - G_i u_{i+1}.$$

Zur Berechnung der Lösungsvektoren u_i müssen die $q-1$ Matrizen G_1 bis G_{q-1} , sowie die q Vektoren v_1 bis v_q abgespeichert werden. Das Feld V kann bei der Rückwärtselimination mit den Lösungen u überschrieben werden. Die Komponenten u_i beinhalten dann die gesuchten Funktionskoeffizienten

A_i , B_i , C_i und D_i . Der genaue Programmablauf ist im nachstehenden Flußdiagramm aufgezeigt.

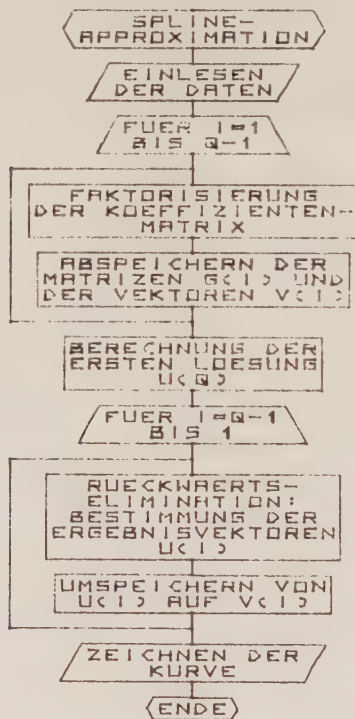


Abb. I. 24

I.4d Glätten von Kurven

Eine weitere - sehr einfache - Möglichkeit, Meßdaten funktional darzustellen, kann man durch Kombination von Glätten und anschließender Interpolation erreichen. Je nach Kurvenverlauf scheint es geraten, vier, fünf oder sogar neun aufeinanderfolgende Punkte in den Glättungsprozeß miteinzubeziehen. Entsprechende Möglichkeiten werden nun beschrieben.

- 1 - Glätten von Meßdaten mit Polynomen dritten Grades durch vier Punkte

Der Prozeß des Glättens von Meßdaten beruht darauf, durch Intervalle definierter Länge, die den zu glättenden Punkt beinhalten, Ausgleichspolynome niedrigen Grades zu legen und dadurch eventuelle "Ausreißer" einem glatten Funktionsverlauf anzupassen. Bei konstanten Abszisseninkrementen ist es naheliegend, die Ausgleichsintervalle symmetrisch zum Glättungspunkt zu wählen. Dies bedeutet, daß die geglättete Ordinate dann dem Absolutglied des Polynoms entspricht und folglich nur ein Polynomkoeffizient berechnet werden muß. Im Falle von Polynomen dritten Grades durch vier Punkte sieht dies folgendermaßen aus:

$$y = a_0 + a_1 x + a_2 x^2 + a_3 x^3 \quad (I.4.71)$$

und wenn $y(x_i)$ der zu glättende Meßpunkt ist, dann werden die Abszissen

$$x_{i-3}, x_{i-1}, x_{i+1}, x_{i+3},$$

$$\text{bzw. die Inkremente} \quad -3, -1, 1, 3 \quad (I.4.72)$$

berücksichtigt. Aus der Fehlerquadratsummenmethode für (I.4.71) mit (I.4.72) folgt dann für den Koeffizienten a_0 und damit für das geglättete

$$y(x_i) = -\frac{1}{16} (y_{i-3} + y_{i+3} - 9(y_{i-1} + y_{i+1})) \quad (I.4.73)$$

Dies wird sukzessive für $i = 4$ bis $N-3$ so oft durchgeführt, bis die Meßpunktfolge glatt erscheint.

- 2 - Glätten mit Polynomen dritten Grades durch fünf Punkte

Wählt man im Vergleich zum eben beschriebenen Beispiel eine ungerade Anzahl von Meßdaten für den Glättungsvorgang, so hat dies den Vorteil, daß der zu glättende Punkt selbst mitberücksichtigt werden kann und daß die Auswertintervalle enger gefaßt werden können, ohne an Genauigkeit zu verlieren. Dies ist vor allem von Bedeutung, wenn starke echte Schwankungen im Kurvenverlauf auftreten. Grundlage sei wieder

$$y = a_0 + a_1 x + a_2 x^2 + a_3 x^3 ; \quad (I.4.71)$$

doch werden nun die Inkremente

$$-2, -1, 0, 1, 2 \quad (I.4.74)$$

zur Glättungsauswertung herangezogen. Ausgleichsrechnung liefert dann - wie in [32] beschrieben - für die neue Ordinate

$$a_0 = y(x_1) = \frac{1}{35} (17 y_i + 12 (y_{i-1} + y_{i+1}) - 3 (y_{i-2} + y_{i+2})) . \quad (I.4.75)$$

Auch dies wird bis zur optischen Zufriedenheit sukzessive für $i = 3$ bis $N-2$ durchgeführt.

- 3 - Glättung mit Polynomen fünften Grades durch neun Meßpunkte

Bei Verwendung von Polynomen höheren Grades, z.B.

$$y = a_0 + a_1 x + a_2 x^2 + a_3 x^3 + a_4 x^4 + a_5 x^5 , \quad (I.4.76)$$

können zur Glättung natürlich auch mehrere Punkte herangezogen werden.

Wählt man neun Punkte aus, so werden diese vorteilhaft auch wieder symmetrisch gewählt

$$-4, -3, -2, -1, 0, 1, 2, 3, 4 \quad (I.4.77)$$

und der Koeffizient a_0 , d.h. die geglättete Ordinate ergibt sich sehr einfach und schnell mittels Cramer-Regel [21] aus dem linearen Ausgleichsproblem für (I.4.76) und (I.4.77). Die Koeffizientenmatrix reduziert sich dabei auf Grund

der Symmetrie der Abszissenwerte auf ein 3×3 Gleichungssystem mit den Matrizenelementen

$$\begin{vmatrix} 9 & 60 & 708 \\ 60 & 708 & 9780 \\ 708 & 9780 & 144708 \end{vmatrix} \quad (I.4.78)$$

und die rechte Seite hat die Form

$$\begin{vmatrix} \sum_{j=-4}^4 y_{i+j} \\ \sum_{j=-4}^4 y_{i+j} \cdot j^2 \\ \sum_{j=-4}^4 y_{i+j} \cdot j^4 \end{vmatrix} \quad (I.4.79)$$

I.4e Diskussion

Der größte Vorteil der Splinefunktionen liegt ganz offensichtlich darin, daß selbst Kurven, für die keine passende Ausgleichsfunktion bekannt ist, durch diese Methode dennoch analytisch darzustellen sind. Erscheint dem Einzelnen dabei die Verwendung von Approximationsverfahren zu aufwendig, so kann man durch vorheriges Glätten schon mit Interpolation viele Probleme behandeln. Doch sei auch ein Nachteil erwähnt. Wie die nachfolgenden Beispiele (Abb. I.26 und Abb. I.28) zeigen, dürfen die zu beschreibenden Ordinaten relativ keine zu großen Sprünge aufweisen. Es handelt sich dabei um eine Titration von Ascorbinsäure mit Jod. Die Bilder I.25 und I.27 stellen eine Titrationskurve von Ascorbinsäure mit Hexacyanoferrat dar. Da diese Kurve relativ flach verläuft, eignet sie sich ohne weiteres für eine Splineauswertung. An Auswerteverfahren sind die kubische (Abb. I.25 und I.26) und die exponentielle Splineapproximation (Abb. I.27 und I.28) demonstriert.

Eine Möglichkeit, noch allgemeinere Approximationsverfahren zu schaffen, könnte darin bestehen, nicht nur zwei oder drei sondern eine größere Anzahl

von Meßdaten pro Ausgleichsintervall zu berücksichtigen und die Einzelfunktionen $f_1(x)$ und deren Ableitungen jeweils um einen Punkt versetzt, sich überlappend, als glatte Kurven zu fordern.

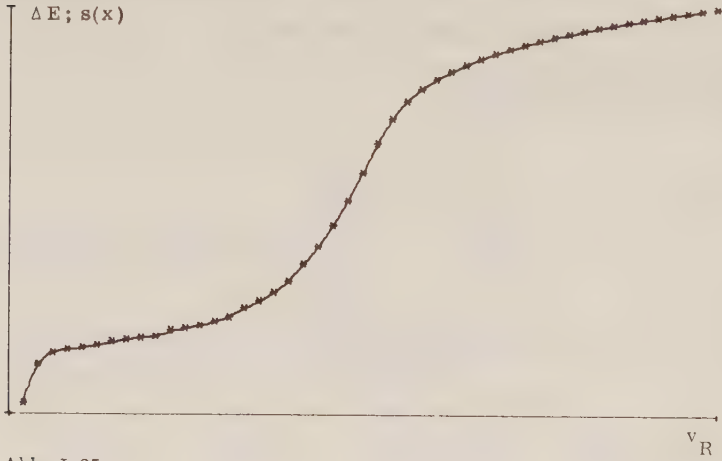


Abb. I.25

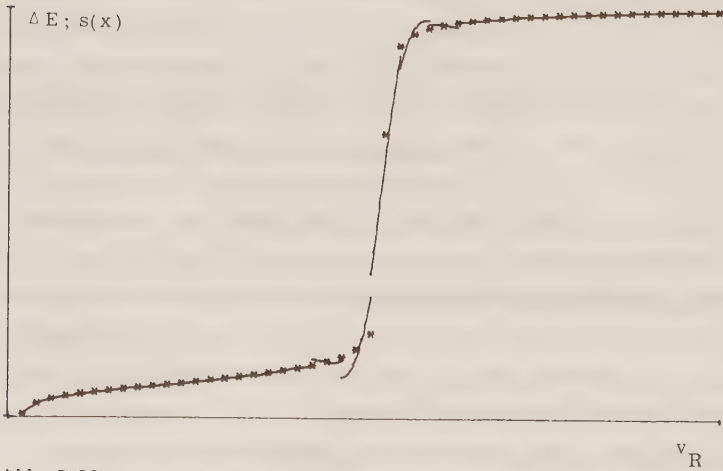


Abb. I.26

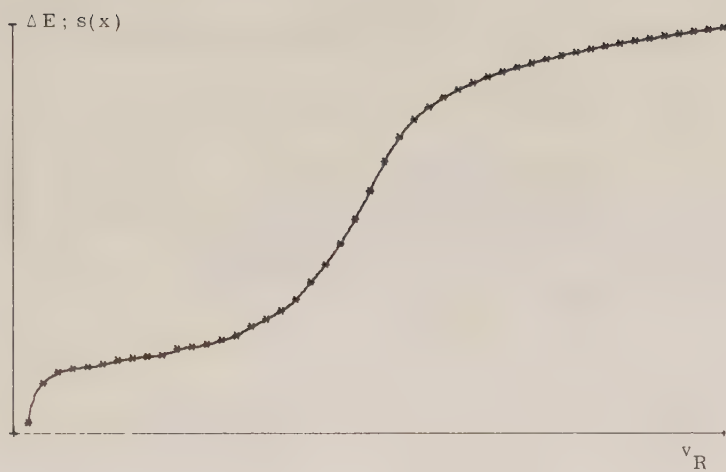


Abb. I. 27

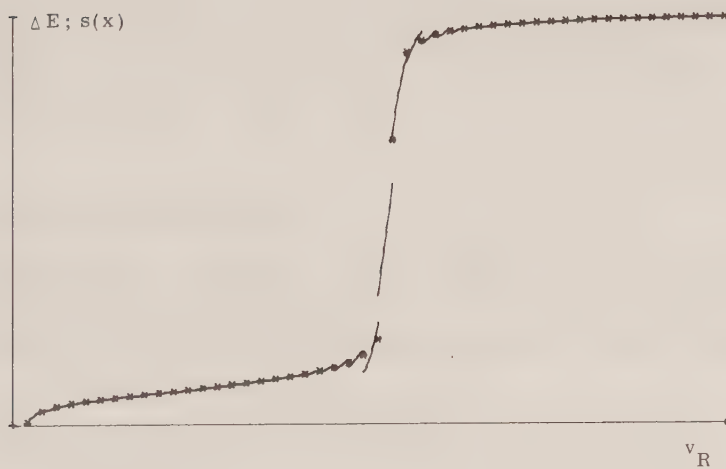


Abb. I. 28

II ENZYMKINETIK

II.1 MICHAELIS-MENTEN-KINETIK

II.1a Bestimmung der Michaelis-Konstanten und der maximalen
Reaktionsgeschwindigkeit

II.1b Beispiele

II.2 SUBSTRATÜBERSCHUSSEMMUNG

II.2a Bestimmung der maximalen Reaktionsgeschwindigkeit,
sowie der Michaelis- und Hemmkonstanten

II.2b Beispiele

II ENZYMKINETIK

In vielen Laboratorien und nicht zuletzt auch schon in den studentischen Praktika verschiedener naturwissenschaftlicher Studiengänge spielen enzymkinetische Untersuchungen eine immer bedeutendere Rolle. Dabei ist gelegentlich festzustellen, daß zwar die theoretischen Grundlagen bekannt sind, Auswertung und Interpretation aber oft unrichtig gehandhabt werden. Ist zum Beispiel die Asymptote an eine Meßkurve gesucht, so wird in der Praxis - mit Bleistift und Lineal - der Einfachheit halber vielfach nur die Tangente angelegt und damit weitergearbeitet. Ebenso liegen oft nur sehr wenige Meßpunkte zur Auswertung vor, so daß bedingt durch die geringe Datendichte nicht die (mathematisch) optimale Lösung gefunden wird. Weiter wird - ebenfalls der simplen Anwendung wegen - fast ausschließlich die Lineweaver-Burk-Auftragung zur Bestimmung der enzymkinetischen Größen herangezogen, obgleich dabei durch die Reziprokauftragung auch die Fehler in den Meßpunkten mittransformiert werden. Außerdem erhalten dabei die am meisten fehlerbehafteten kleinen Konzentrationen ein übertrieben großes Gewicht, was sich an praktischen Beispielen sehr einprägsam demonstrieren läßt.

Solche Fehler lassen sich vermeiden, wenn man für die Meßkurven sinnvolle mathematische Funktionsmodelle heranzieht, die i.a. schon durch die Problemstellung gegeben sind - und zur Auswertung programmierbare Tischrechner einsetzt. An zwei Beispielen soll dies aufgezeigt werden.

II.1 MICHAELIS-MENTEN-KINETIK

Im allgemeinen setzt ein Enzym zwei Substrate (Substrat und Cosubstrat) um. Hält man jedoch die Konzentration jeweils eines der beiden konstant, so kann man das Problem stets auf die klassische Theorie des Ein-Substrat-Systems reduzieren



das Substrat S bildet mit dem Enzym E den ES-Komplex, der wieder in das Endprodukt P und freies Enzym zerfällt. Da wahrscheinlich auftretende Zwischenkomplexe bei der kinetischen Messung nur äußerst schwer von ES zu

unterscheiden sind, genügt es für die mathematische Untersuchung, von der oben angeführten Ein-Substrat-Reaktion auszugehen.

II.1a Bestimmung der Michaelis-Konstanten und der maximalen Reaktionsgeschwindigkeit

Im Bereich des steady-state gilt für die Umsetzungsgeschwindigkeit

$$v = - \frac{d[S]}{dt} = \frac{d[P]}{dt} = \text{const.},$$

sowie

$$\frac{d[ES]}{dt} = 0. \quad (\text{II.1.1})$$

Michaelis und Menten haben daraus zuerst die Beziehung

$$v = \frac{v_{\max} \cdot [S]}{K_M + [S]} \quad (\text{II.1.2})$$

abgeleitet [1,9], wobei die maximale Reaktionsgeschwindigkeit $v_{\max}$ und die Michaelis-Konstante K_M abkürzend Ausdrücke der auftretenden Geschwindigkeitskonstanten bedeuten.

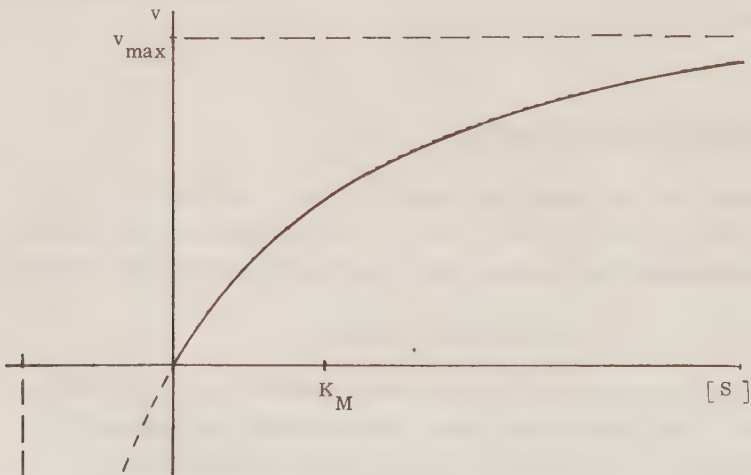


Abb. II.1: Michaelis-Menten-Diagramm

Sowohl $v_{\max}$ als auch K_M sind wichtige Kenngrößen für Enzyme. So sind sie unabhängig von der Substratkonzentration und es lassen sich aus ihnen die relative Größe v einer enzymatischen Reaktion für jede Substratkonzentration bestimmen. Weiter ist die Michaelis-Konstante ein Maß für die Affinität des Enzyms zum Substrat. $v_{\max}$ und die Michaelis-Konstante hängen dabei - wie man aus (II.1.2) leicht nachrechnet - folgendermaßen zusammen:

$$[S]_{v_{\max}/2} = K_M.$$

Eine für die Praxis weitaus einfachere Darstellung von (II.1.2) erhält man durch Übergang zur Reziprokschreibweise

$$\frac{1}{v} = \frac{K_M + [S]}{v_{\max} \cdot [S]} = \frac{K_M}{v_{\max}} \frac{1}{[S]} + \frac{1}{v_{\max}} \quad (\text{II.1.3})$$

und es ergibt sich für $x = \frac{1}{[S]}$ und $y = \frac{1}{v}$ die linearisierte Lineweaver-Burk-Beziehung

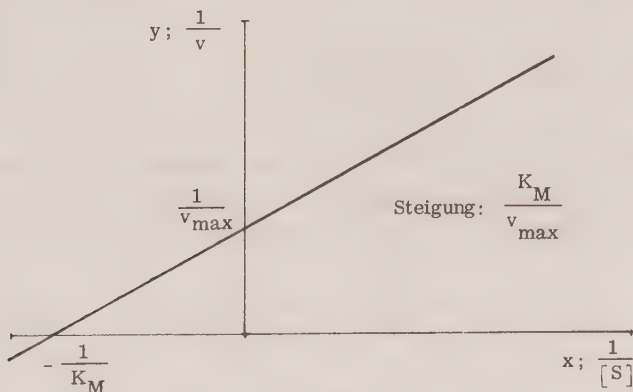


Abb. II.2: Lineweaver-Burk-Diagramm

Dabei werden aber, wie in der Einführung schon angemerkt wurde, auch die Fehler in den Meßdaten v_i mittransformiert und vor allem die zu kleinen

Konzentrationen gehörenden (am meisten fehlerbehafteten) Geschwindigkeitswerte unverhältnismäßig gewichtet, was notgedrungen zu einer Verschiebung der Ergebniswerte führen muß. So ist es naheliegend, die Originalgleichung (II.1.2) zur endgültigen Auswertung heranzuziehen. Der Sachverhalt, daß diese Bestimmung nichtlinear verläuft, soll dabei kein Hinderungsgrund sein.

Der Ausgleichung liegt die Fehlerquadratsummenmethode zugrunde, wobei die Summe aller Abweichungsquadrate minimal werden soll

$$F = \Sigma \left[\frac{v_{\max} \cdot [S]}{K_M + [S]} - v \right]^2 \stackrel{!}{=} \text{MINIMUM} . \quad (\text{II.1.4})$$

Doch soll nicht in der üblichen Weise verfahren werden, sondern eine für diesen Fall mögliche Variante als Lösungsweg beschritten werden. Bildet man nämlich die Regressionsgleichung

$$\frac{\partial F}{\partial v_{\max}} = 2 \Sigma \left[\frac{v_{\max} \cdot [S]}{K_M + [S]} - v \right] \frac{[S]}{K_M + [S]} = 0 , \quad (\text{II.1.5})$$

löst sie nach $v_{\max}$ auf

$$v_{\max} = \frac{\Sigma v \frac{[S]}{K_M + [S]}}{\Sigma \left[\frac{[S]}{K_M + [S]} \right]^2} \quad (\text{II.1.6})$$

und setzt diesen Ausdruck wieder in die Fehlerquadratsumme (II.1.4) ein, so reduziert sich das Ausgleichsproblem von zwei (K_M und $v_{\max}$) auf nur eine (K_M) unbekannte Größe und es braucht nur die resultierende Gleichung

$$v_{\max} \cdot \Sigma \left[\frac{v_{\max} \cdot [S]}{K_M + [S]} - v \right] \frac{[S]}{(K_M + [S])^2} = 0 \quad (\text{II.1.7})$$

in Verbindung mit (II.1.6) als Nullstellenproblem gelöst zu werden. K_M ergibt sich als direkte Lösung (= Nullstelle), während $v_{\max}$ als Zwischenergebnis zur Verfügung steht.

Natürlich muß auch bei diesem Verfahren ein Näherungswert für K_M bekannt sein. Doch genügt hierfür schon eine sehr grobe Näherung, was bei herkömmlichen nichtlinearen Ausgleichsproblemen nach der Taylorreihenmethode zu endlos vielen Iterationen oder sogar zum "Aussteigen" des Verfahrens führen kann.

Um sich auch diese Mühe zu ersparen, einen Schätzwert für K_M zu ermitteln, soll die Lineweaver-Burk-Auftragung wenigstens hier ihren Platz finden. Außerdem wird es so ganz einfach möglich, die Unterschiede im Ergebnis der beiden Methoden herauszustellen. Als Lösung mittels linearer Regressionsanalyse lassen sich $v_{\max}$ und K_M sehr leicht aus (II.1.3) gewinnen und die Resultate dann wie oben beschrieben aus (II.1.6) und (II.1.7) berechnen.

Es ist keine Seltenheit, daß allein durch Zuhilfenahme eines programmierbaren Tischrechners sich die durch die Michaelis-Menten-Auswertung gewonnenen Ergebnisse gegenüber der rein graphischen (Lineweaver-Burk-) K_M -Ermittlung um bis zu einer Zehnerpotenz verbessern und damit natürlich auch die Ergebnisfehler reduzieren lassen.

Das Schema des Rechenganges ist graphisch in dem Flußdiagramm (Abb.II.3) dargestellt.

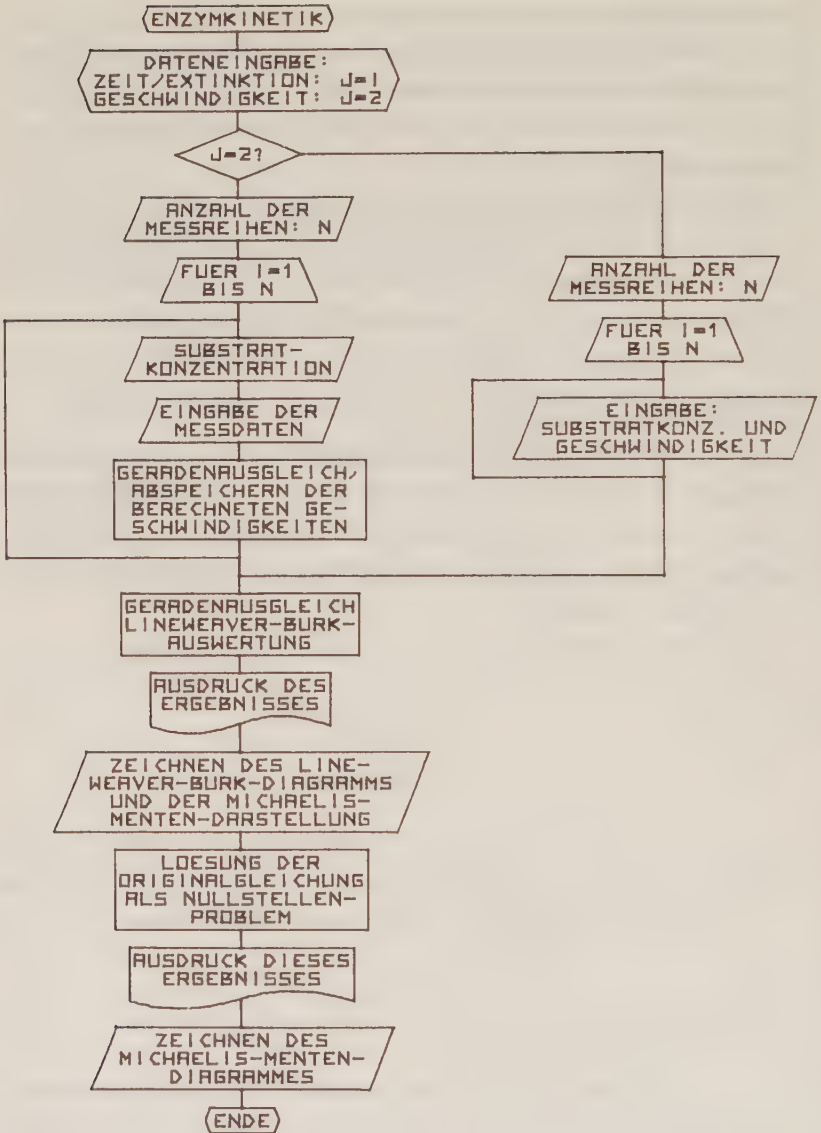


Abb. II.3

II.1b Beispiele

Wie die Beispiele (Abb.II.4 und Abb.II.5) deutlich zeigen, approximiert jeweils die über die Michaelis-Menten-Gleichung bestimmte Kurve die aufgenommene Kinetik besser als der aus der Lineweaver-Burk-Auswertung resultierende Funktionsverlauf. Ganz deutlich ist weiter zu sehen, daß schon kleine Unterschiede in den Kurvenbildern, wie z.B. in den sich entsprechenden Abbildungen II.4-2- und II.4-3-, ganz erhebliche Verschiebungen in den Werten $v_{\max}$ und der Michaelis-Konstanten bedeuten.

Die Meßdaten aus diesen Beispielen entstammen einer Bestimmungsreihe für Trypsin, bei der die Spaltung von N-Benzoyl-L-arginin-4-nitroanilid-hydrochlorid mit Trypsin verfolgt wurde.

KONZENTRATION GESCHWINDIGKEIT

1.07800E-03	6.94000E-03
1.00600E-03	7.50000E-03
8.63000E-04	7.02333E-03
7.19000E-04	6.85000E-03
5.75000E-04	5.54000E-03
4.31000E-04	4.30000E-03
4.03000E-04	4.02000E-03
3.59000E-04	4.04000E-03
3.31000E-04	3.79333E-03
2.88000E-04	3.48922E-03
2.73000E-04	3.39667E-03
2.15000E-04	2.92333E-03
1.87000E-04	2.60000E-03
1.44000E-04	2.08667E-03
1.00800E-04	1.58333E-03

ASYMPTOTE: 0.011251772
MICHAELISK.: 6.25306E-04

UEBER LINEWEAVER-BURK BERECHNET

ASYMPTOTE: 0.012909984
MICHAELISK.: 7.74265E-04

UEBER HYPERBELGLEICHUNG BESTIMMT

MICHAELIS-MENTEN-KINETIK, LINEWEAVER-BURK-DIAGRAMM

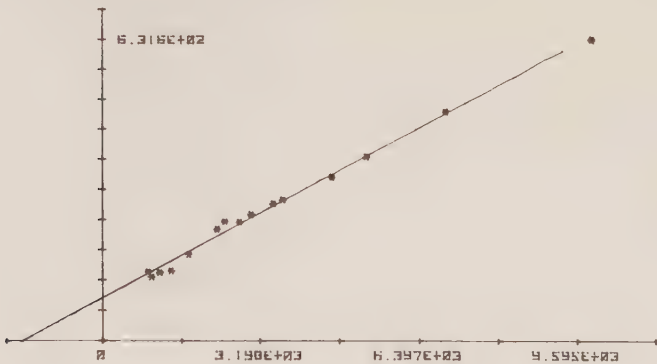


Abb. II.4 -1-

MICHAELIS-MENTEN-KINETIK, KONZ.-GESCHW.-DIAGRAMM

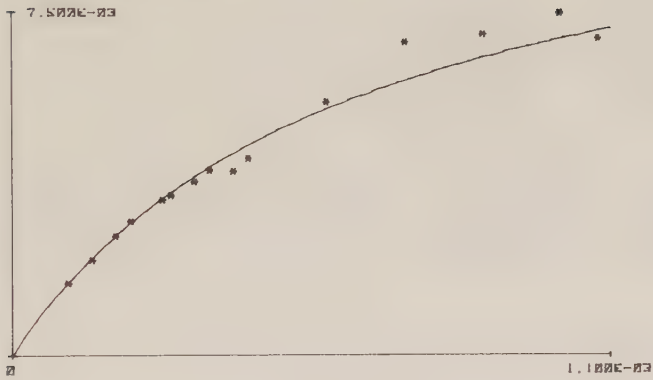


Abb. II.4 -2-

MICHAELIS-MENTEN-KINETIK, KONZ.-GESCHW.-DIAGRAMM

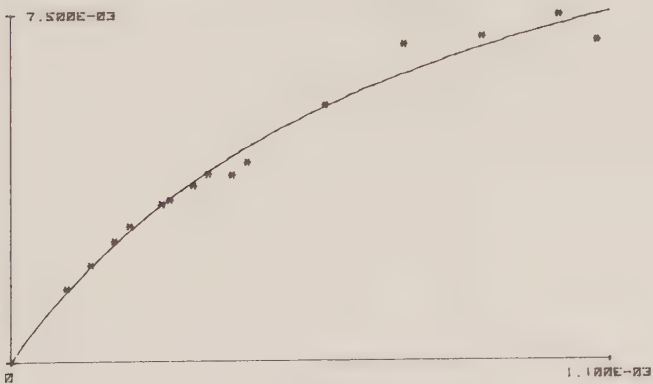


Abb. II.4 -3-

KONZENTRATION GESCHWINDIGKEIT

7.18000E-04	5.96190E-03
4.31000E-04	4.40952E-03
4.03000E-04	4.49524E-03
3.59000E-04	4.07619E-03
3.30000E-04	3.97143E-03
2.58000E-04	3.54286E-03
1.87000E-04	3.00000E-03

ASYMPTOTE: 8.00436E-03
MICHAELISK.: 3.22367E-04

UEBER LINEWEAVER-BURK BERECHNET

ASYMPTOTE: 9.36937E-03
MICHAELISK.: 4.39874E-04

UEBER HYPERBELGLICHUNG BESTIMMT

MICHAELIS-MENTEN-KINETIK, LINEWEAVER-BURK-DIAGRAMM

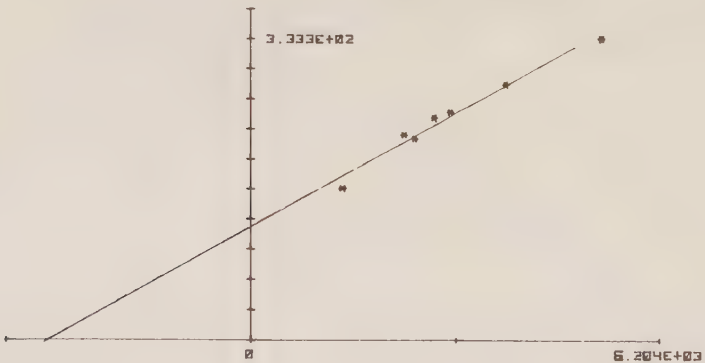


Abb. II.5 -1-

MICHAELIS-MENTEN-KINETIK, KONZ.-GESCHW.-DIAGRAMM

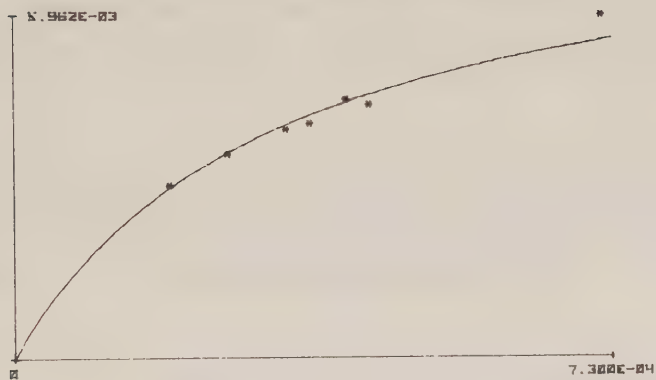


Abb. II.5 -2-

MICHAELIS-MENTEN-KINETIK, KONZ.-GESCHW.-DIAGRAMM

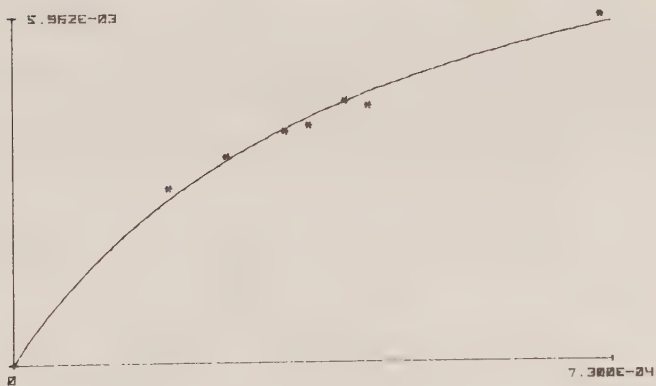


Abb. II.5 -3-

II.2 SUBSTRATÜBERSCHUSSEMMUNG

Im Organismus sind Regulationen des Stoffwechsels nur dann möglich, wenn die Aktivität einzelner Enzyme je nach Bedarf gesteigert oder gehemmt wird. Diese Funktion übernehmen sogenannte "Aktivatoren" bzw. "Inhibitoren". Auf Grund ihrer Wirkungsweise unterscheidet man bei der Hemmkinetik mehrere Typen von Enzym-Inhibitoren. Als Beispiel soll hier die Substratüberschußhemmung untersucht werden:

Bei sehr hoher Substratkonzentration kann es neben der Bildung des aktiven ES-Komplexes auch zur Bildung weiterer inaktiver (oder viel weniger aktiver) Komplexe von der Zusammensetzung ES_n kommen. Dieser Hemmeffekt wird umso stärker, je größer der Substratüberschuß ist [8,33].

II.2a Bestimmung der maximalen Reaktionsgeschwindigkeit sowie der Michaelis- und Hemmkonstanten

Als Basisgleichung läßt sich hierfür die Beziehung

$$v = \frac{v_{\max} \cdot [S]}{K_M + [S] + \frac{[S]^2}{K_H}} \quad (II.2.1)$$

herleiten [19], wobei $v_{\max}$ wieder die größte Reaktionsgeschwindigkeit, K_M die Michaelis-Konstante und K_H die Hemmkonstante bedeuten. Das Geschwindigkeit-Konzentrations-Diagramm zeigt folgenden charakteristischen Verlauf:

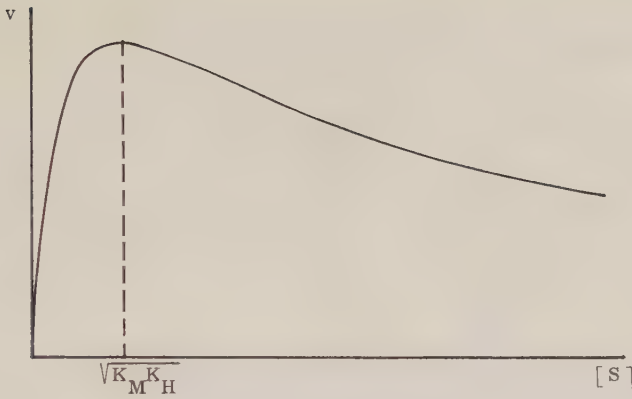


Abb. II.6: Geschwindigkeit-Konzentrations-Diagramm

Die Funktion besitzt - wie erwartet - die einzige Nullstelle für $[S] = 0$ und nähert sich theoretisch für sehr große $[S]$ der $[S]$ -Achse, das ist $v = 0$.

Wie schon bei der Michaelis-Menten-Kinetik, Kap. (II.1a), deutlich wurde, geht man in der Praxis meist den einfachsten Weg der Auswertung und trägt das Lineweaver-Burk-Diagramm, $x = \frac{1}{[S]}$ gegen $y = \frac{1}{v}$, auf.

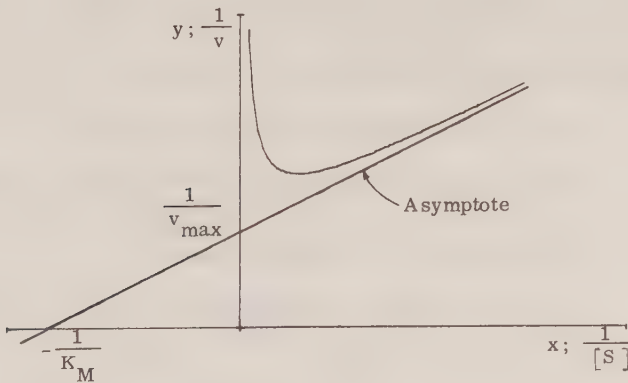


Abb. II.7: Lineweaver-Burk-Schaubild

Die Gleichung für die "linearisierte" Darstellung lautet

$$\frac{1}{v} = \frac{K_M + [S] + \frac{[S]^2}{K_H}}{v_{\max} \cdot [S]} \quad (\text{II.2.2})$$

bzw.

$$y = \frac{K_M \cdot x^2 + x + \frac{1}{K_H}}{v_{\max} \cdot x} = \frac{K_M}{v_{\max}} x + \frac{1}{v_{\max}} + \frac{1}{v_{\max} \cdot K_H} \cdot \frac{1}{x}, \quad (\text{II.2.3})$$

wobei man sofort sieht, daß der ganz rationale Anteil dieser Funktion schon die Gleichung der Asymptoten an die Lineweaver-Burk-Kurve ist, also

$$y_{\text{Asymptote}} = \frac{1}{v_{\max}} + \frac{K_M}{v_{\max}} \cdot x. \quad (\text{II.2.4})$$

Der Schnittpunkt der Asymptoten mit der x-Achse ergibt sich zu $-1/K_M$, aus der Schnittstelle mit der y-Achse erhält man $1/v_{\max}$. Da nun jedoch noch die Hemmkonstante zu bestimmen bleibt, muß auf jeden Fall auch auf das v - $[S]$ -Diagramm (Abb. II.6) zurückgegriffen werden, um aus dem zum Maximum gehörenden $[S]$ -Wert K_H zu bestimmen, denn es gilt

$$[S]_{\max} = \sqrt{K_M K_H}. \quad (\text{II.2.5})$$

Dies wäre der Weg, graphisch die interessierenden Größen zu bestimmen. Da aber auch hier die Lineweaver-Burk-Auftragung mitherangezogen werden muß, ergeben sich wiederum Fehler bei der Auswertung, denn

1. die Fehler in den Meßdaten werden mittransformiert,
2. die kleinen Konzentrationen lassen sich praktisch am wenigsten genau bestimmen, sind aber für die Lineweaver-Burk-Auftragung ausschlaggebend; dies bedeutet wiederum
3. es ist fast unmöglich, die Asymptote an die transformierte Kurve richtig zu finden.

Nimmt man aus diesen Erwägungen heraus einen programmierbaren Tischrechner zu Hilfe, so läßt sich die Auswertung sinnvoll gestalten.

Betrachtet man Gleichung (II.2.1), so ist sofort klar, daß dieses Problem nicht mit linearer Regression zu lösen ist. Das bedeutet, daß wir Näherungswerte benötigen, wofür die Lineweaver-Burk-Gleichung sinnvoll eingesetzt werden kann.

Gleichung (II.2.3) wird auf die Gestalt

$$y = \frac{\frac{K_M}{v_{\max}} \cdot x^2 + \frac{1}{v_{\max}} \cdot x + \frac{1}{v_{\max} \cdot K_H}}{x} \quad (\text{II.2.6})$$

umgeformt und man kann hieraus mittels Fehlerquadratsummenmethode ganz einfach die Konstanten vorbesetzen. Für die Behandlung der Basisgleichung

$$v = \frac{v_{\max} \cdot [S]}{K_M + [S] + \frac{[S]^2}{K_H}} \quad (\text{II.2.1})$$

können nun mehrere Wege beschritten werden :

1. Nichtlineare Multiparameterauswertung mit drei Parametern.

Diese Methode wurde ausgetestet, arbeitete aber nicht zufriedenstellend auf Grund der numerischen Instabilität des Verfahrens.

2. Nichtlineare Multiparameterauswertung mit zwei Parametern

Auf dieses Problem läßt sich das unter 1. genannte Verfahren reduzieren,

wenn man die Regressionsgleichung (II.2.8) nach $v_{\max}$ auflöst und das Multiparameterprogramm nur für die Unbekannten K_M und K_H schreibt.

$v_{\max}$ ist dabei, wie durch (II.2.9) beschrieben, als Funktion von K_M und K_H zu behandeln.

$$F = \Sigma \left[\frac{v_{\max} [S]}{K_M + [S] + \frac{[S]^2}{K_H}} - v \right]^2 \stackrel{!}{=} \text{MIN} \quad (\text{II.2.7})$$

$$\frac{\partial F}{\partial v_{\max}} = 2 \Sigma \left[\frac{v_{\max} [S]}{K_M + [S] + \frac{[S]^2}{K_H}} - v \right] \frac{[S]}{K_M + [S] + \frac{[S]^2}{K_H}} = 0 \quad (\text{II.2.8})$$

$$v_{\max} = \frac{\sum v \frac{[S]}{K_M + [S] + [S]^2/K_H}}{\sum \left[\frac{[S]}{K_M + [S] + [S]^2/K_H} \right]^2} \quad (\text{II.2.9})$$

Leider war auch dieses Verfahren numerisch zu instabil und divergierte in den meisten Fällen.

3. Direkte Minimumsuche der Fehlerquadratsumme.

Analog zu dem in 2. beschriebenen Weg, $v_{\max}$ mittels der Regressionsgleichung (II.2.8) als Variable zu eliminieren, geht auch diese Methode nur von den beiden Unbekannten K_M und K_H aus. Da aus der Lineweaver-Burk-Auswertung bereits Lösungswerte bekannt sind, kann man nun so vorgehen, daß man die Geometrie (Kurvenkoordinaten) der Fehlerquadratsummenfunktion (II.2.7) ausnutzt.

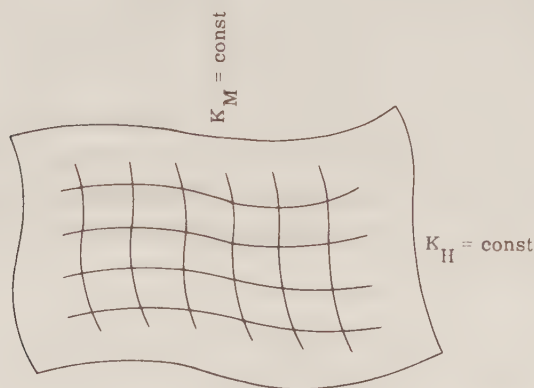


Abb. II. 8: Kurvenkoordinaten

Hält man zuerst eine der beiden Variablen K_M oder K_H fest und variiert nur die andere solange bis ein Minimum von F erreicht ist, so entspricht dies geometrisch einem "Abtasten" der Kurvenkoordinate in Richtung des Minimums. Analog wird bei festgehaltener erster Variabler mit dem zweiten Parameter verfahren. Dies wird solange fortgesetzt, bis das absolute Minimum von (II.2.7) gefunden ist.

Diese (unter 3. beschriebene) Methode besitzt den großen Vorteil, daß sie numerisch nicht "belastet" ist und führt oft schon nach zwei bis drei Durchläufen zum Ergebnis. Dies bedeutet gegenüber der Multiparameterbehandlung des Ausgleichsproblems außer der numerischen Sicherheit auch den Vorteil der Zeitersparnis bei der Ausrechnung, da dort mit Sicherheit mehr Iterationsschritte notwendig wären, die zudem zeitaufwendiger verlaufen würden.

Wie schon bei der Michaelis-Menten-Kinetik (II.1a) läßt sich natürlich auch hier das Ergebnis durch die Behandlung der Originalgleichung (II.2.1) an Stelle der Lineweaver-Burk-Auswertung ganz erheblich verbessern. Außerdem besitzt man damit ein reproduzierbar arbeitendes Verfahren zur mathematischen Auswertung der Substratüberschußhemmung.

Der mathematische Verfahrensablauf ist schematisch noch einmal in Bild II.9 dargestellt.

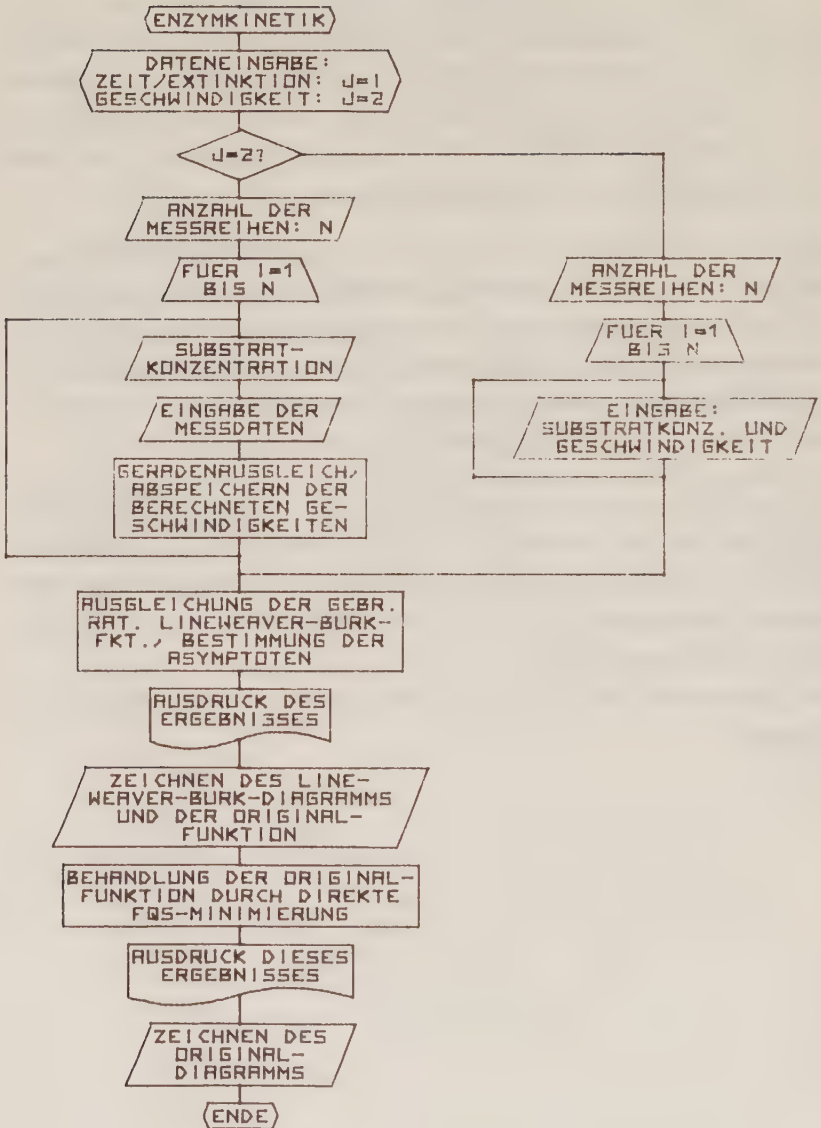


Abb. II.9

II.2b Beispiele

In diesem Falle, der Substratüberschußhemmung, scheint der Vorteil der Rechnerauswertung bei Betrachten der beschriebenen Beispiele (Abb. II.10 und II.11) im ersten Moment nicht so gravierend zu sein wie bei der oben diskutierten Michaelis-Menten-Kinetik. Doch sieht man sich die Bilder Abb. II.10-1- und Abb. II.11-1- genauer an, so stellt man fest, daß durch die funktionale Approximation sämtlicher reziprok aufgetragener Daten und der damit einhergehenden Asymptotenbestimmung schon eine wesentliche Steigerung der Ergebnisgenauigkeit im Vergleich zu Handauswertungen erreicht wird. Oder kann man in jedem Fall den diskret aufgetragenen Lineweaver-Burk-Daten ansehen, welchen asymptotischen Verlauf sie für immer kleiner werdende Substratkonzentrationen nehmen ?

Natürlich ist klar, daß trotz aller Verbesserungen der Lineweaver-Burk-Auswertung, sich der durch die Transformation bedingte Fehler nicht eliminieren läßt. Aus den Bildern Abb. II.10-2- und Abb. II.10-3- bzw. Abb. II.11-2- und Abb. II.11-3- ist dies deutlich zu entnehmen.

Vermessen wurde die Kinetik der Malatdehydrogenase (MDH), die bei Beobachtung der Reduktion des Substrates Oxalacetat einer Substrathemmung entspricht.

KONZENTRATION GESCHWINDIGK.

1.81600E-08	3.94731E-03
3.63200E-08	4.75141E-03
5.44800E-08	4.95846E-03
7.26400E-08	4.86092E-03
9.08000E-08	4.87316E-03
1.08920E-07	4.08128E-03
1.27140E-07	4.76359E-03
1.45300E-07	4.50776E-03
1.63460E-07	4.19103E-03
1.81620E-07	4.02044E-03
2.27020E-07	4.06913E-03
2.72420E-07	3.41144E-03
3.17820E-07	3.14313E-03
3.63220E-07	3.13113E-03
4.54000E-07	2.36350E-03
5.08480E-07	2.18075E-03

ASYMPTOTE	8.14038E-03
MICHAELISKONST.	1.85152E-08
HEMMKONSTANTE	2.00497E-07

UEBER LINEWEAVER-BURK BERECHNET

ASYMPTOTE	7.31728E-03
MICHAELISKONST.	1.46012E-08
HEMMKONSTANTE	2.48772E-07

UEBER ORIGINALGLEICHUNG BESTIMMT

SUBSTRATUEBERSCHUSSHEMMUNG, LINEWEAVER-BURK-DIAGRAMM

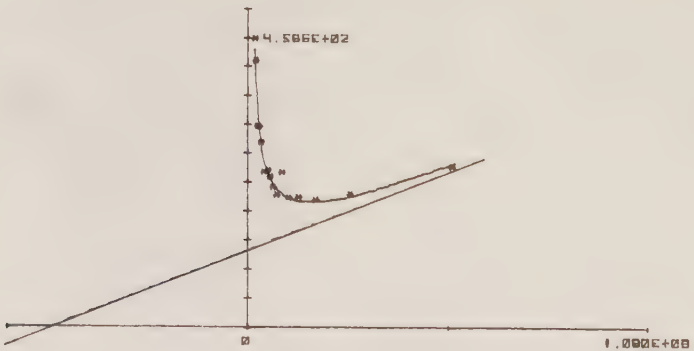


Abb. II.10 -1-

SUBSTRATÜBERSCHUSSEHEMUNG, KONZ.-GESCHW.-DIAGRAMM

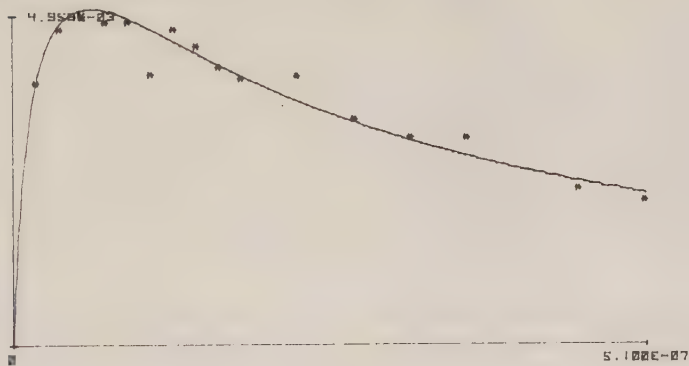


Abb. II.10 -2-

SUBSTRATÜBERSCHUSSEHEMUNG, KONZ.-GESCHW.-DIAGRAMM

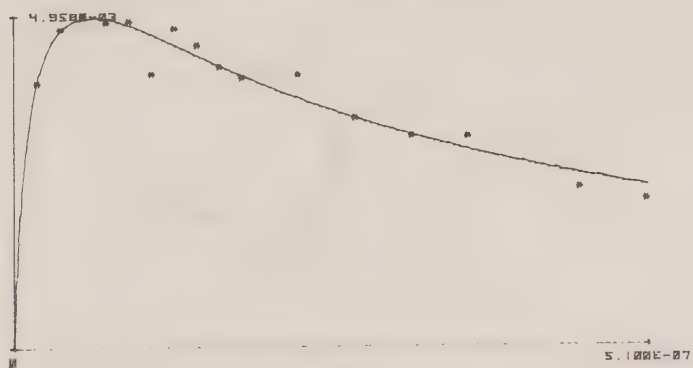


Abb. II.10 -3-

KONZENTRATION GESCHWINDIGK.

1.81600E-08	2.32694E-03
3.63200E-08	2.60713E-03
5.44800E-08	2.71675E-03
7.26400E-08	2.75350E-03
9.08000E-08	2.77775E-03
1.08960E-07	2.71675E-03
1.27140E-07	2.53419E-03
1.45300E-07	2.53419E-03
1.63460E-07	2.27819E-03
1.81620E-07	2.32700E-03
2.27020E-07	2.15638E-03
2.72420E-07	1.93719E-03
3.17820E-07	1.87625E-03
3.63220E-07	1.88844E-03
4.54000E-07	1.93719E-03
5.08480E-07	1.20613E-03

ASYMPTOTE	3.89009E-03
MICHAELISKONST.	1.17248E-08
HEMMKONSTANTE	3.03113E-07

UEBER LINEWEAVER-BURK BERECHNET

ASYMPTOTE	3.69494E-03
MICHAELISKONST.	1.03484E-08
HEMMKONSTANTE	3.47916E-07

UEBER ORIGINALGLEICHUNG BESTIMMT

SUBSTRATUEBERSCHUSSEHMUNG, LINEWEAVER-BURK-DIAGRAMM

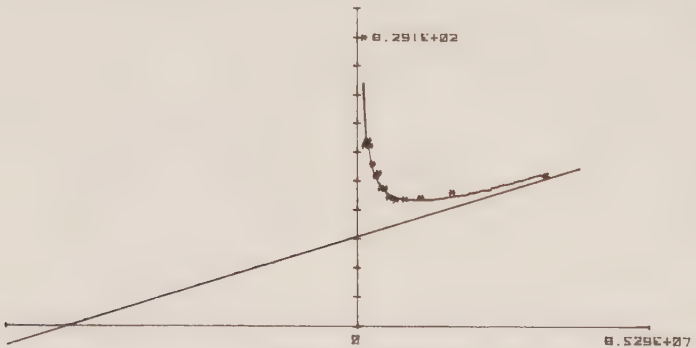


Abb. II.11 -1-

SUBSTRATUEBERSCHUSSEHMUNG, KONZ.-GESCHW.-DIAGRAMM

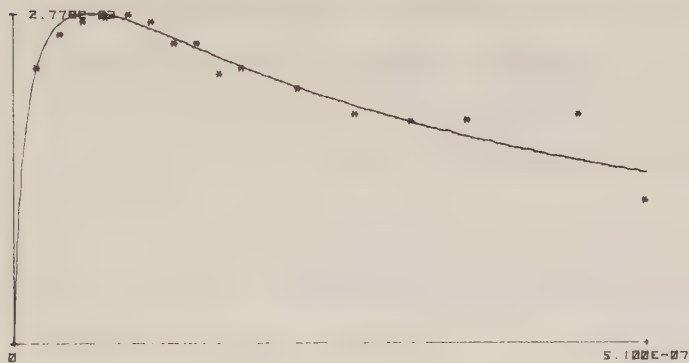


Abb. II.11 -2-

SUBSTRATUEBERSCHUSSEHMUNG, KONZ.-GESCHW.-DIAGRAMM



Abb. II.11 -3-

III NIEDERSCHLAGSKINETIK
 BERECHNUNG DER WACHSTUMSKONSTANTEN AM BEISPIEL DER
 TETRAPHENYLBORATFÄLLUNG

III.1 DIE METHODE VON RECHNITZ UND MC CLURE

III.2 EXPLIZITE LÖSUNG DER ZUGRUNDELIEGENDEN
 GLEICHUNG

III.3 BEISPIELE

III NIEDERSCHLAGSKINETIK

BERECHNUNG DER WACHSTUMSKONSTANTEN AM BEISPIEL DER TETRAPHENYLBORATFÄLLUNG

Fällungsreaktionen und Kristallisationsprozesse sind für viele Bereiche der Chemie (Umkristallisieren), Pharmazie und Medizin (Knochenwachstum; Nieren-, Blasen- und Gallensteinbildung) und nicht zuletzt auch technisch (lichtempfindliche Materialien) von großer Bedeutung. Oft interessiert man sich daher für die Kinetik dieser Umsetzungen. Eine wichtige Größe zu deren Charakterisierung ist die (Kristall-) Wachstumskonstante.

Ein Beispiel, das vielfach untersucht und beschrieben wurde, ist die Fällung von Tetraphenylboraten [12,13,16]. Allgemein gilt für die Niederschlagsrate $\frac{dc}{dt}$ bei Fällungsreaktionen

$$-\frac{dc}{dt} = k_1 \cdot f(0) \cdot f(c) ,$$

wobei k_1 eine Konstante, $f(0)$ eine Funktion der (wachsenden) Kristalloberfläche und $f(c)$ die funktionale Abhängigkeit der sich ändernden Konzentration bezeichnen.

III.1 DIE METHODE NACH RECHNITZ UND MC CLURE

Rechnitz und Mc Clure [36] leiten unter der Annahme eines oberflächenkontrollierten Wachstums bei äquivalenten Anfangskonzentrationen der Reaktionspartner für die Tetraphenylboratfällung die "Kristallisations"gleichung (III.1.1) ab.

$$-\frac{dc}{dt} = K_g (c_0 - c_t)^{2/3} (c_t - c_s)^2 \quad (\text{III.1.1})$$

Die Niederschlagsrate $\frac{dc}{dt}$ hängt demzufolge von der Oberflächenfunktion $k_2 (c_0 - c_t)^{2/3}$ und der Konzentrationsänderung $(c_t - c_s)^2$ ab. Die Konstanten k_1 und k_2 , eine von der Teilchenzahl abhängige Größe, wurden von ihnen zu der Wachstumskonstanten K_g zusammengefaßt. c_0 bezeichnet die Anfangskonzentration, c_t ist die von der Zeit abhängige Konzentration des vorgelegten Kations und c_s die Löslichkeit des ausfallenden Tetraphenylborats.

Zur Lösung von (III.1.1) gehen die Autoren nun folgendermaßen vor. Sie untersuchen die Gleichung

$$- \frac{dc}{dt} = \text{const.} \cdot (c - c_s)^2, \quad (\text{III.1.2})$$

nehmen also auch den Term $(c_0 - c_t)^{2/3}$ als zeitlich konstant an, und integrieren in den Zeitintervallen 0 bis t resp. von $c(0) = c_0$ bis $c(t) = c_t$

$$- \frac{dc}{(c - c_s)^2} = \text{const.} \cdot dt =: k \, dt \quad (\text{III.1.3})$$

$$- \int_{c_0}^{c_t} \frac{dc}{(c - c_s)^2} = \int_0^t k \, dt \quad (\text{III.1.4})$$

Als Lösung ergibt sich [7]

$$\frac{1}{c_t - c_s} - \frac{1}{c_0 - c_s} = k \, t \quad (\text{III.1.5})$$

bzw. mit den Abkürzungen von Rechnitz und Mc Clure

$$\frac{1}{\Delta_t} - \frac{1}{\Delta_0} = k \, t. \quad (\text{III.1.6})$$

Für die Wachstumskonstante folgt somit aus den obigen Beziehungen :

$$k = K_g (c_0 - c_t)^{2/3} = \frac{\frac{1}{\Delta_t} - \frac{1}{\Delta_0}}{t}$$

$$K_g = \frac{\frac{1}{\Delta_t} - \frac{1}{\Delta_0}}{t (c_0 - c_t)^{2/3}} \quad (\text{III.1.7})$$

Dieser Weg der Auflösung von (III.1.1) kann ganz offensichtlich nicht richtig sein, da bei der Integration die Zeitabhängigkeit des Niederschlags nicht berücksichtigt wurde. Dies führt notgedrungen zu einem Fehler in der Lösung der Differentialgleichung und damit in K_g [16]. Bislang konnte die Ausgangsgleichung unter Beachtung beider zeitabhängiger Terme noch nicht explizit gelöst werden. Ein Lösungsweg soll nun aufgezeigt werden.

III.2 EXPLIZITE LÖSUNG DER ZUGRUNDELIEGENDEN GLEICHUNG

Gesucht wird die exakte Lösung der Gleichung

$$-\frac{dc}{dt} = K_g (c_0 - c_t)^{2/3} (c_t - c_s)^2 \quad (III.1.1)$$

Diese Differentialgleichung läßt sich zur Auflösung in der Form (III.2.1) schreiben:

$$-\int \frac{dc}{(c_0 - c)^{2/3} (c - c_s)^2} = \int K_g dt \quad (III.2.1)$$

Die rechte Seite ergibt als Lösung des unbestimmten Integrals sofort

$$\int K_g dt = K_g \cdot t \quad (III.2.2)$$

Die Lösung des Integrals auf der linken Seite von (III.2.1) soll im weiteren beschrieben werden. Substituiert man für den ersten Schritt

$$u = \frac{1}{c - c_s} \quad , \quad c = c_s + \frac{1}{u} \quad , \quad (III.2.3)$$

so geht die Integrationsvariable c über in u und dc über in du ;

$$\frac{du}{dc} = -\frac{1}{(c - c_s)^2} = -u^2 \quad , \quad (III.2.4)$$

also

$$dc = -\frac{1}{u^2} du \quad (III.2.5)$$

Die linke Seite von (III.2.1) nimmt die Gestalt (III.2.6) an:

$$\begin{aligned} -\int \frac{dc}{(c_0 - c)^{2/3} (c - c_s)^2} &= \int \frac{du}{u^2 (c_0 - (c_s + \frac{1}{u}))^{2/3} (\frac{1}{u^2})} \\ &= \int \frac{du}{(c_0 - c_s - \frac{1}{u})^{2/3}} \quad (III.2.6) \end{aligned}$$

Als weiteren Substitutionsansatz kann man

$$s^3 = c_0 - c_s - \frac{1}{u} \quad (III.2.7)$$

setzen und erhält als Substitutionsgleichungen für diesen Schritt

$$u = \frac{1}{c_0 - c_s - s^3} \quad (\text{III.2.8})$$

und

$$\frac{d(s^3)}{du} = 3 s^2 \frac{ds}{du} = - \left(-\frac{1}{u^2} \right) = \frac{1}{u^2}$$

$$\begin{aligned} \frac{ds}{du} &= \frac{1}{3 s^2 u^2} \\ &= \frac{(c_0 - c_s - s^3)^2}{3 s^2} \quad , \end{aligned} \quad (\text{III.2.9})$$

also

$$du = \frac{3 s^2}{(c_0 - c_s - s^3)^2} ds \quad . \quad (\text{III.2.10})$$

Aus (III.2.6) ergibt sich dann in Verbindung mit (III.2.8) und (III.2.10)

$$\begin{aligned} \int \frac{du}{(c_0 - c_s - \frac{1}{u})^{2/3}} &= \int \frac{du}{(s^3)^{2/3}} \\ &= \int \frac{3 s^2 ds}{s^2 (c_0 - c_s - s^3)^2} \\ &= 3 \int (c_0 - c_s - s^3)^{-2} ds \quad . \end{aligned} \quad (\text{III.2.11})$$

Der dritte Schritt führt unter Zuhilfenahme einer geeigneten Integraltafel [7, S. 302, Gl.84] von (III.2.11) auf (III.2.12).

$$\begin{aligned} &3 \int (c_0 - c_s - s^3)^{-2} ds \\ &= \frac{s}{(c_0 - c_s)(c_0 - c_s - s^3)} \\ &+ \frac{2}{c_0 - c_s} \int \frac{ds}{c_0 - c_s - s^3} \end{aligned} \quad (\text{III.2.12})$$

und schließlich weiter zum Resultat [7, S.302, Gl.83]

$$\begin{aligned}
 &= \frac{s}{(c_0 - c_s)(c_0 - c_s - s^3)} \\
 &+ \frac{2}{c_0 - c_s} \left[-\frac{1}{6(c_0 - c_s)^{2/3}} \ln \frac{((c_0 - c_s)^{1/3} - s)^2}{(c_0 - c_s)^{2/3} + (c_0 - c_s)^{1/3} s + s^2} \right. \\
 &\left. + \frac{1}{(c_0 - c_s)^{2/3} \sqrt{3}} \arctg \frac{2s + (c_0 - c_s)^{1/3}}{(c_0 - c_s)^{1/3} \sqrt{3}} \right] \quad (\text{III.2.13})
 \end{aligned}$$

Natürlich müssen auch die Grenzen c_0 bzw. c_t mittransformiert werden, um Gleichung (III.1.1) endgültig zu lösen. Die untere Grenze ist $c(0) = c_0$, die mittels (III.2.3) übergeht in

$$u = \frac{1}{c_0 - c_s} \quad (\text{III.2.14})$$

und mit (III.2.7) schließlich in

$$\begin{aligned}
 s^3 &= c_0 - c_s - (c_0 - c_s) = 0 \\
 s_{\text{unten}} &= 0. \quad (\text{III.2.15})
 \end{aligned}$$

Die obere Grenze ist $c(t) = c_t$. Analog erhält man mit (III.2.3)

$$u = \frac{1}{c_t - c_s} \quad (\text{III.2.16})$$

und mit (III.2.7)

$$\begin{aligned}
 s^3 &= c_0 - c_s - (c_t - c_s) = c_0 - c_t \\
 s_{\text{oben}} &= (c_0 - c_t)^{1/3} \quad (\text{III.2.17})
 \end{aligned}$$

Setzt man in der Lösung des unbestimmten Integrals (III.2.13) für s die Grenzen $s = s_{\text{oben}}$ und $s = s_{\text{unten}}$, so führt dies zum gewünschten Ziel:

$$\begin{aligned}
 & - \int_{c_0}^{c_t} \frac{dc}{(c_0 - c)^{2/3} (c - c_s)^2} \\
 & = \frac{(c_0 - c_t)^{1/3}}{(c_0 - c_s) (c_t - c_s)} \\
 & - \frac{1}{3(c_0 - c_s)^{5/3}} \ln \left[1 - \frac{3(c_0 - c_s)^{1/3} (c_0 - c_t)^{1/3}}{(c_0 - c_s)^{2/3} + (c_0 - c_s)^{1/3} (c_0 - c_t)^{1/3} + (c_0 - c_t)^{2/3}} \right] \\
 & + \frac{2}{\sqrt{3} (c_0 - c_s)^{5/3}} \arctg \left[\frac{1}{\sqrt{3}} + \frac{2}{\sqrt{3}} \left(\frac{c_0 - c_t}{c_0 - c_s} \right)^{1/3} \right] \\
 & - \frac{\pi}{3 \sqrt{3} (c_0 - c_s)^{5/3}} \quad (III.2.18)
 \end{aligned}$$

In Verbindung mit (III.2.2) liegt damit das exakte Ergebnis für (III.1.1) vor

$$= K_g \cdot t \quad .$$

Für K_g erhält man daraus

$$\begin{aligned}
 K_g & = \frac{(c_0 - c_t)^{1/3}}{t(c_0 - c_s) (c_t - c_s)} \\
 & - \frac{1}{t \sqrt{3} (c_0 - c_s)^{5/3}} \left[\frac{1}{\sqrt{3}} \ln \left[1 - \frac{3(c_0 - c_s)^{1/3} (c_0 - c_t)^{1/3}}{(c_0 - c_s)^{2/3} + (c_0 - c_s)^{1/3} (c_0 - c_t)^{1/3} + (c_0 - c_t)^{2/3}} \right] \right. \\
 & \left. - 2 \arctg \left[\frac{1}{\sqrt{3}} + \frac{2}{\sqrt{3}} \left(\frac{c_0 - c_t}{c_0 - c_s} \right)^{1/3} \right] + \frac{\pi}{3} \right] \quad (III.2.19)
 \end{aligned}$$

Führt man wieder die Abkürzungen von Rechnitz und McClure ein

$$\Delta_0 = c_0 - c_s$$

und

$$\Delta_t = c_t - c_s,$$

so läßt sich für den ersten Term auf der rechten Seite von (III.2.19) die Identität mit dem Ergebnis (III.1.7) von Rechnitz und McClure zeigen.

$$\begin{aligned} \frac{\frac{1}{\Delta_t} - \frac{1}{\Delta_0}}{t(c_0 - c_t)^{2/3}} &= \frac{\frac{\Delta_0 - \Delta_t}{\Delta_t \Delta_0}}{t(c_0 - c_t)^{2/3}} \\ &= \frac{c_0 - c_s - c_t + c_s}{t(c_0 - c_t)^{2/3} (c_t - c_s) (c_0 - c_s)} \quad (\text{III.2.20}) \\ &= \frac{(c_0 - c_t)^{1/3}}{t(c_0 - c_s) (c_t - c_s)} \end{aligned}$$

Es ist nun sofort klar, daß der Ansatz der Autoren (III.1.2), den Niederschlag zeitlich unabhängig zu betrachten, einen additiven Fehler in K_g bedingt, der die Größe R

$$\begin{aligned} R = - \frac{1}{t \sqrt{3} (c_0 - c_s)^{5/3}} &\left[\frac{1}{\sqrt{3}} \ln \left[1 - \frac{3 (c_0 - c_s)^{1/3} (c_0 - c_t)^{1/3}}{(c_0 - c_s)^{2/3} + (c_0 - c_s)^{1/3} (c_0 - c_t)^{1/3} + (c_0 - c_t)^{2/3}} \right] \right. \\ &\left. - 2 \arctg \left[\frac{1}{\sqrt{3}} + \frac{2}{\sqrt{3}} \left(\frac{c_0 - c_t}{c_0 - c_s} \right)^{1/3} \right] + \frac{\pi}{3} \right] \quad (\text{III.2.21}) \end{aligned}$$

annimmt.

III.3 BEISPIELE

Das Rechenprogramm zur Bestimmung der Wachstumskonstanten, (vgl. Abb. III.1) arbeitet sehr einfach. Nach der Dateneingabe brauchen nur die von Rechnitz und Mc Clure angegebene sowie die explizit bestimmte Lösung der Differentialgleichung berechnet zu werden. Differenz und prozentuale Abweichung der beiden Ergebnisse sind informative Größen.

Wie aus den Tabellen III.1 und III.2 ersichtlich ist, ändern sich die K_g -Werte in Abhängigkeit der Zeit; die Differenz aus beiden Lösungsansätzen nimmt mit wachsendem Zeitraum ab. Dies beruht auf der, beiden Rechenmethoden zugrundeliegenden Annahme von Rechnitz und Mc Clure, die Teilchenzahl während der gesamten Niederschlagsreaktion zeitlich als konstant anzusehen.

Weiter bleibt anzumerken, daß der Datensatz Tabelle III.1 der Literatur [16] die Werte Tabelle III.2 aus [13] entnommen sind.

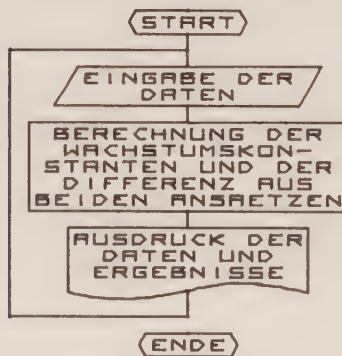


Abb. III.1

NIEDERSCHLAGSKINETIK, BESTIMMUNG DER WACHSTUMSKONSTANTEN

CO = 1.111E-03
LP = 3.000E-08

T	[NS]	Kg (naeh)	Kg	DIFFERENZ	%
1.33	6.878E-05	3.780E+04	1.092E+05	7.140E+04	65.38
2.33	1.971E-04	3.596E+04	9.616E+04	6.021E+04	62.61
3.33	3.568E-04	3.909E+04	9.352E+04	5.443E+04	58.20
4.33	4.987E-04	4.448E+04	9.443E+04	4.995E+04	52.90
5.33	6.041E-04	5.068E+04	9.670E+04	4.602E+04	47.59
6.33	6.789E-04	5.719E+04	9.977E+04	4.258E+04	42.68
7.33	7.316E-04	6.357E+04	1.031E+05	3.955E+04	38.35
8.33	7.705E-04	7.015E+04	1.071E+05	3.696E+04	34.51
9.33	7.999E-04	7.694E+04	1.117E+05	3.473E+04	31.10
10.33	8.230E-04	8.427E+04	1.171E+05	3.282E+04	28.03
11.33	8.426E-04	9.338E+04	1.246E+05	3.125E+04	25.07
12.33	8.578E-04	1.027E+05	1.326E+05	2.983E+04	22.51
13.33	8.704E-04	1.133E+05	1.419E+05	2.860E+04	20.15
14.33	8.809E-04	1.254E+05	1.529E+05	2.752E+04	18.00
15.33	8.897E-04	1.391E+05	1.657E+05	2.657E+04	16.04
16.33	8.969E-04	1.540E+05	1.797E+05	2.571E+04	14.31
17.33	9.031E-04	1.714E+05	1.964E+05	2.495E+04	12.70
18.33	9.089E-04	1.950E+05	2.194E+05	2.434E+04	11.10
19.33	9.138E-04	2.231E+05	2.469E+05	2.381E+04	9.64
20.33	9.173E-04	2.487E+05	2.719E+05	2.322E+04	8.54
21.33	9.213E-04	2.949E+05	3.178E+05	2.290E+04	7.21
22.33	9.253E-04	3.724E+05	3.952E+05	2.281E+04	5.77
23.33	9.289E-04	5.014E+05	5.243E+05	2.292E+04	4.37
24.33	9.316E-04	6.910E+05	7.141E+05	2.309E+04	3.23

Tab. III.1

NIEDERSCHLAGSKINETIK, BESTIMMUNG DER WACHSTUMSKONSTANTEN

CO = 6.250E-04
LP = 3.000E-08

T	[NS]	Kg (naeh)	Kg	DIFFERENZ	%
2.27	6.889E-05	1.044E+05	2.887E+05	1.843E+05	63.85
4.27	1.266E-04	8.004E+04	2.049E+05	1.249E+05	60.95
6.27	1.700E-04	6.940E+04	1.665E+05	9.712E+04	58.32
8.27	2.104E-04	6.594E+04	1.479E+05	8.198E+04	55.42
10.27	2.675E-04	7.535E+04	1.514E+05	7.608E+04	50.24
12.27	3.382E-04	1.106E+05	1.872E+05	7.653E+04	40.89
14.27	3.779E-04	1.518E+05	2.264E+05	7.461E+04	32.96
16.27	4.009E-04	1.971E+05	2.689E+05	7.177E+04	26.69
18.27	4.152E-04	2.470E+05	3.157E+05	6.875E+04	21.78
20.27	4.232E-04	2.867E+05	3.519E+05	6.518E+04	18.52
22.27	4.291E-04	3.303E+05	3.923E+05	6.203E+04	15.81
24.27	4.332E-04	3.711E+05	4.301E+05	5.904E+04	13.73
26.27	4.363E-04	4.124E+05	4.687E+05	5.633E+04	12.02
28.27	4.394E-04	4.802E+05	5.346E+05	5.436E+04	10.17
30.27	4.419E-04	5.629E+05	6.155E+05	5.267E+04	8.56
32.27	4.437E-04	6.463E+05	6.972E+05	5.098E+04	7.31
34.27	4.456E-04	7.963E+05	8.463E+05	4.998E+04	5.91
36.27	4.468E-04	9.340E+05	9.827E+05	4.873E+04	4.96

Tab. III.2

IV AUSWERTUNG VON BLUTSPIEGELKURVEN MIT HILFE DER
BATEMAN-FUNKTION

- IV.1 DIE BATEMAN-FUNKTION
- IV.2 DAS AUSWERTEVERFAHREN
 - IV.2a Vorbesetzung der Näherungswerte
 - IV.2b Verbesserung der Näherungswerte
 - IV.2c Cholesky-Newton-Verfahren
- IV.3 BEISPIELE

IV AUSWERTUNG VON BLUTSPIEGELKURVEN MIT HILFE DER BATEMAN-FUNKTION

Die Auswertung von Blutspiegelwerten spielt in der Pharmakologie im Rahmen der klinischen Forschung eine bedeutende Rolle. Je nachdem wieviele Kompartimente man für sein Modell wählt, ergibt sich ein entsprechendes Mehrkammersystem. Genügen zwei Kompartimente, so wird das Verhalten der Blutspiegelwerte mathematisch durch die Bateman-Funktion dargestellt. Hierfür wird ein Auswertprogramm zur Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten von Invasion und Elimination, der fiktiven Blutspiegelanfangskonzentration, sowie der Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$, t_{Max} und c_{Max} angegeben.

IV.1 DIE BATEMAN-FUNKTION

Die Pharmakokinetik ist bemüht, das Schicksal eines Pharmakon im Organismus quantitativ zu erfassen. Ein Modell stellt das Zweikammersystem dar, das mathematisch durch die Bateman-Funktion [19]

$$c = c_0 \cdot \frac{K_1}{K_1 - K_2} \cdot (e^{-K_2 \cdot t} - e^{-K_1 \cdot t}) \quad (IV.1.1)$$

beschrieben wird. Dabei bedeuten

c_0 = fiktive Blutspiegelanfangskonzentration

K_1 = Invasionsgeschwindigkeit

K_2 = Eliminationsgeschwindigkeit

und c = der zur Zeit t gemessene Blutspiegelwert.

Von Interesse sind weiterhin folgende Größen :

t_{Max} = Zeitpunkt des Blutspiegelmaximums

c_{Max} = Höhe des Blutspiegelmaximums

und $t_{1/2}$ = Eliminationshalbwertszeit
= $\ln 2 / K_2$.

IV.2 DAS AUSWERTEVERFAHREN

Grundlage der Auswertung bildet die Fehlerquadratsummenmethode. Dies bedeutet, daß

$$S = \sum_{i=1}^N \left[c_0 \cdot \frac{K1}{K1 - K2} \cdot (e^{-K2 \cdot t_i} - e^{-K1 \cdot t_i}) - c_i \right]^2 \quad (\text{IV.2.1})$$

minimal werden soll. Mathematisch erreicht man dies durch partielles Differenzieren von S nach den unbekannten Größen c_0 , K1 und K2. Man erhält somit drei Gleichungen für drei Unbekannte:

$$\frac{\partial S}{\partial c_0} = 0 \quad (\text{IV.2.2})$$

$$\frac{\partial S}{\partial K1} = 0 \quad (\text{IV.2.3})$$

und

$$\frac{\partial S}{\partial K2} = 0 \quad (\text{IV.2.4})$$

Da c_0 linear in der Bateman-Funktion auftritt, kann man die partielle Ableitung (IV.2.2) von S nach c_0 direkt nach c_0 auflösen und erhält den Ausdruck

$$c_0 = \frac{\sum_i c_i \frac{K1}{K1 - K2} (e^{-K2 \cdot t_i} - e^{-K1 \cdot t_i})}{\sum_i \left[\frac{K1}{K1 - K2} (e^{-K2 \cdot t_i} - e^{-K1 \cdot t_i}) \right]^2} \quad (\text{IV.2.5})$$

Setzt man diesen Term wieder in die Fehlerquadratsumme ein, rechnet den quadratischen Binom aus und berücksichtigt, daß $\sum c_i^2$ während des gesamten Rechenganges konstant ist, so vereinfacht sich die zu untersuchende Gleichung (IV.2.1) auf folgende Form:

$$\begin{aligned}
 S^* &= - \frac{\left[\sum_i c_i \frac{K1}{K1 - K2} (e^{-K2 \cdot t_i} - e^{-K1 \cdot t_i}) \right]^2}{\sum_i \left[\frac{K1}{K1 - K2} (e^{-K2 \cdot t_i} - e^{-K1 \cdot t_i}) \right]^2} \\
 &= - \frac{\left[\sum_i c_i (e^{-K2 \cdot t_i} - e^{-K1 \cdot t_i}) \right]^2}{\sum_i [e^{-K2 \cdot t_i} - e^{-K1 \cdot t_i}]^2} \stackrel{!}{=} \text{MIN} .
 \end{aligned}
 \tag{IV.2.6}$$

Dadurch reduziert sich das Problem von drei auf zwei Variable, was bei der geringen Datendichte von entscheidender Bedeutung ist. Außerdem haben wir mit Gleichung (IV.2.6) eine sehr einfache Funktion für unsere Untersuchung gefunden.

IV.2a Vorbesetzung der Näherungswerte

Die ersten Näherungswerte erhalten wir aus der halblogarithmischen Auftragung der Blutspiegelwerte. So ergibt sich ein Kurvenverlauf, der bei $t = 0$ einen Pol und für $t \rightarrow \infty$ eine lineare Asymptote mit der Steigung $-K2$ aufweist.

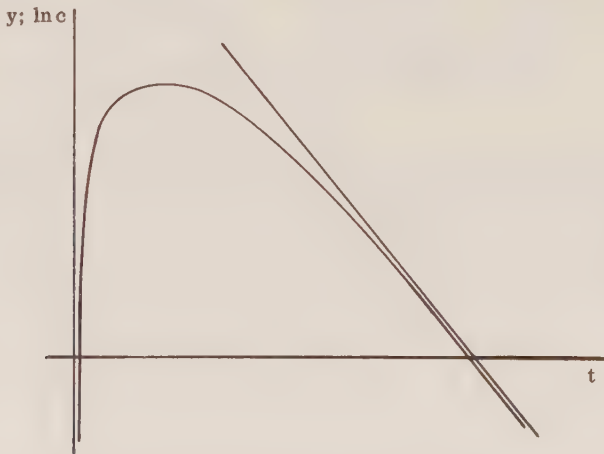


Abb.IV.1: Halblogarithmische Darstellung der Blutspiegelkurve.

Als Ansatzgleichung wählen wir hier die gebrochenrationale Funktion

$$\begin{aligned} y := \ln c &= \frac{at^2 + bt + d}{t} \\ &= at + b + \frac{d}{t}, \end{aligned} \quad (\text{IV.2.7})$$

da sie diese Bedingungen erfüllt. Die Koeffizienten a , b und d lassen sich mittels Fehlerquadratsummenmethode aus

$$S1 = \sum_i \left[\frac{at_i^2 + bt_i + d}{t_i} - \ln c_i \right]^2 \stackrel{!}{=} \text{MIN} \quad (\text{IV.2.8})$$

als Lösung eines linearen Gleichungssystems bestimmen. Für die Größe $K2$ ergibt sich

$$K2 = -a.$$

$K1$ folgt durch anschließende systematische Minimumsuche von (IV.2.6) bei festgehaltenem $K2$. c_0 berechnet sich nach Gleichung (IV.2.5).

Da diese Näherungswerte noch sehr ungenau sind, empfiehlt sich eine

IV.2b Verbesserung der Näherungswerte

Diese Verbesserung nutzt die Geometrie der Fehlerquadratsummenfunktion aus (Abb. IV.2). Hält man abwechselnd immer eine Koordinate fest und sucht entlang der Kurvenkoordinaten (durch Variation der zweiten Koordinate) in Richtung des Minimums der Fehlerquadratsummengleichung (IV.2.6), so erhält man schon nach wenigen Durchläufen die fast exakten Lösungen $K1$, $K2$ und c_0 .

Es bleibt nun dem Einzelnen überlassen, ob er dieses Verfahren (das sehr schnell arbeitet) bis zur gewünschten Ergebnisgenauigkeit anwendet oder sich für die Schlußberechnung durch Lösen des nichtlinearen Gleichungssystems (IV.2.3) und (IV.2.4) entscheidet.

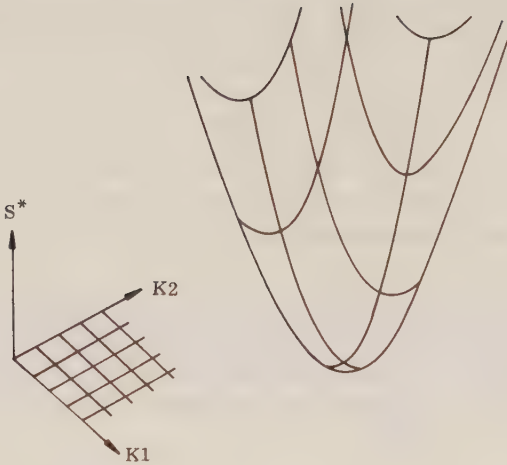


Abb.IV.2: Kurvenkoordinaten einer dreidimensionalen Fläche.

IV.2c Cholesky-Newton-Verfahren

Durch Linearisieren des Gleichungssystems (IV.2.3) und (IV.2.4) erhält man ein Iterationsverfahren für die Verbesserungen $\Delta K1$ und $\Delta K2$. Zur Lösung des linearisierten Systems empfiehlt sich das Cholesky-Verfahren, da es wenig anfällig ist bezüglich numerischer Schwierigkeiten. So berechnet sich wieder nach Gleichung (IV.2.5).

Der Vorteil dieser Auswertemethode liegt ganz eindeutig in der Reduzierung der aktuellen Variablenanzahl und der Ausnutzung der Kurvenkoordinaten der Fehlerquadratsummenfunktion. Ohne diese Zwischenschritte wäre eine nur auf dem Cholesky-Newton-Verfahren basierende Auswertung (die auf diese Weise zudem gar nicht mehr erforderlich wird) in vielen Fällen zum Scheitern verurteilt.

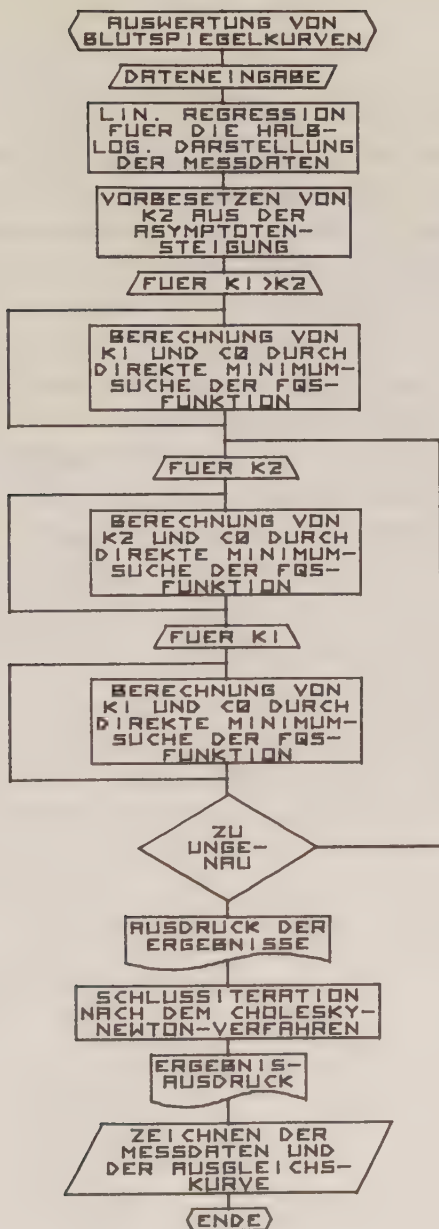


Abb. IV.3

IV.3 BEISPIELE

Zwei Beispiele sind in den Abbildungen IV.4 und IV.5 dargestellt. Allgemein kann man davon ausgehen, daß fünf oder sechs Meßdaten, d.h. Blutentnahmen pro Patient zum Test eines Medikamentes, im Rahmen des Üblichen liegen. Bei dieser geringen Datendichte zur Bestimmung der Blutspiegelkonstanten und drei zu bestimmender, nicht linear verknüpfter Parameter würde wohl kaum ein anderes Verfahren vergleichbar sicher und schnell konvergieren. Zur Information sind sämtliche Zwischenergebnisse im Laufe der Berechnung der Konstanten ausgedruckt: die Vorbesetzung der Näherungswerte entspricht der Lösung der halb-logarithmischen Darstellung und Auswertung der Blutspiegelwerte mit der anschließenden mathematischen Voruntersuchung. Die verbesserten Näherungswerte resultieren als Ergebnis des direkten Minimierungsverfahrens. Hier ist die Abbruchgrenze bei der Bestimmung der Konstanten relativ grob gefaßt, da anschließend noch iterativ nach dem Cholesky-Newton-Verfahren das Endergebnis berechnet wird. Doch sieht man sehr leicht, daß die Differenzen zwischen verbesserten Näherungswerten und Endergebnis nur minimal sind.

In den Schaubildern sind die Näherungskurven jeweils unterbrochen, die Resultatfunktion durchgezogen eingetragen. Die Meßdaten in den beiden Ausdrucken beziehen sich für die Konzentration auf die Einheit ng/ml, die Zeit wurde in Stunden angegeben.

AUSWERTUNG VON BLUTSPIEGELKURVEN

MESSDATEN: ZEIT/KONZENTRATION

1	0.518
2	0.61
4	0.328
8	0.193
24	0.09

NAEHERUNGSWERTE (VORBESETZUNG)

C0 = 0.5871
K1 = 1.7152 K2 = 0.0862
T(MAX) = 1.8359 C(MAX) = 0.5012
T(1/2) = 8.0418

NAEHERUNGSWERTE (verbessert)

C0 = 0.7721
K1 = 1.5808 K2 = 0.2044
T(MAX) = 1.4863 C(MAX) = 0.5698
T(1/2) = 3.3914

ERGEBNIS

C0 = 0.7861
K1 = 1.5234 K2 = 0.2118
T(MAX) = 1.5043 C(MAX) = 0.5716
T(1/2) = 3.2724

AUSWERTUNG VON BLUTSPIEGELKURVEN

MESSDATEN: ZEIT/KONZENTRATION

1	62.4
2	112.8
4	89.6
6	57.8
8	50
10	38.2

NAEHERUNGSWERTE (VORBESETZUNG)

$C_0 = 194.7717$
 $K_1 = 0.5616$ $K_2 = 0.2442$
 $T(\text{MAX}) = 2.6239$ $C(\text{MAX}) = 102.6299$
 $T(1/2) = 2.8387$

NAEHERUNGSWERTE (verbessert)

$C_0 = 172.5770$
 $K_1 = 0.6570$ $K_2 = 0.2074$
 $T(\text{MAX}) = 2.5646$ $C(\text{MAX}) = 101.3889$
 $T(1/2) = 3.3422$

ERGEBNIS

$C_0 = 166.8489$
 $K_1 = 0.6857$ $K_2 = 0.1971$
 $T(\text{MAX}) = 2.5517$ $C(\text{MAX}) = 100.9061$
 $T(1/2) = 3.5170$

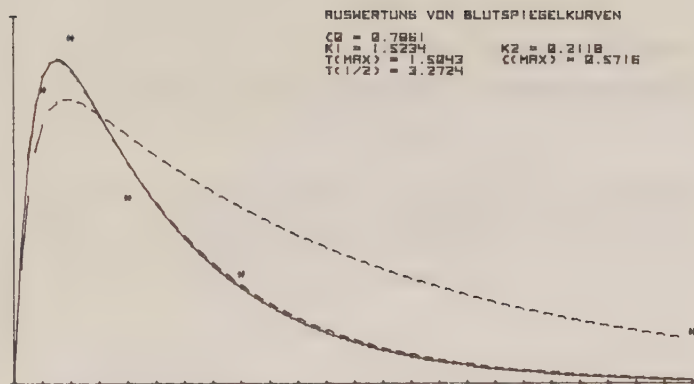


Abb. IV.4

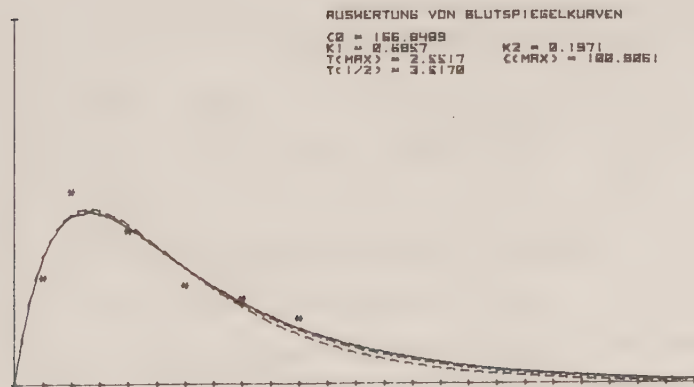


Abb. IV.5

Dank und Anerkennung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof.Dr. S.Ebel für die jederzeit freundliche Unterstützung vielmals bedanken.

Ebenfalls danken möchte ich sämtlichen Mitarbeitern und Kollegen des Arbeitskreises für Anregungen und die Zeit, die sie mir und meinen Problemen geopfert haben.

Nicht zuletzt sei auch Dank gesagt der Firma Heumann, Pharmazeutische Werke Nürnberg, für die freundliche Überlassung von Blutspiegelwerten zur Auswertung der Bateman-Funktion.

Literaturverzeichnis

- [1] J.Ahlers, A.Arnold, Fr.R. von Döhren, H.W.Peter:
Enzymkinetik, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1974)
- [2] A.J.Bard, S.H.Simonsen: J.Chem.Educ. 37, 364 (1960)
- [3] B.Baule: Die Mathematik des Naturforschers und Ingenieurs II,
S.Hirzel Verlag, Leipzig (1966)
- [4] B.Baule: Die Mathematik des Naturforschers und Ingenieurs III,
S.Hirzel Verlag, Leipzig (1968)
- [5] E.Bishop: Anal.Chim.Acta 7, 15 (1952)
- [6] E.Bishop: Anal.Chim.Acta 26, 397 (1962)
- [7] I.N.Bronstein, K.A.Semendjajew: Taschenbuch der Mathematik,
Verlag Harri Deutsch, Zürich/Frankfurt-Main (1969)
- [8] E.Buddecke: Grundriß der Biochemie, Walter de Gruyter,
Berlin (1970)
- [9] H.N.Christensen, G.A.Palmer: Lehrprogramm Enzymkinetik,
Verlag Chemie/Physik Verlag, Weinheim (1974)
- [10] P.Debye, E.Hückel: Physik.Z. 24, 185 (1923)
- [11] S.Ebel: Habilitationsschrift, Marburg (1968)
- [12] S.Ebel: Arch.Pharm. 301, 241 (1968)
- [13] S.Ebel: Kinetikpraktikum Universität Marburg (1971)
- [14] S.Ebel, S.Kalb: Z.Anal.Chem. 278, 105 (1976)
- [15] S.Ebel, W.Parzefall: Experimentelle Einführung in die Potentio-
metrie, Verlag Chemie, Weinheim (1975)
- [16] H.Eikenberg: Dissertation, Marburg (1974)
- [17] J.M.H.Fortuin: Anal.Chim.Acta 24, 175 (1961)
- [18] R.Geyer, J.Peker: Wissenschaftl.Zeitschr. 8, Heft 1, 15 (1966)

- [19] E.Gladtko, H.M. von Hattingberg: Pharmakokinetik, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York (1973)
- [20] E.Greuter: Z.Anal.Chem. 222, 224 (1966)
- [21] Großes Handbuch der Mathematik, Buch und Zeit Verlagsges.m.b.H., Köln (1969)
- [22] J.A.Goldman: J.Electroanal.Chem. 16, 47 (1968)
- [23] J.A.Goldman: J.Electroanal.Chem. 19, 205 (1968)
- [24] F.L.Hahn: Z.Anal.Chem. 163, 169 (1958)
- [25] E.Isaacson, H.B.Keller: Analyse numerischer Verfahren, Edition Leipzig (1972)
- [26] R.A.Johnson, J.D.O'Rourke: J.Americ.Chem.Soc. 76, 2124 (1954)
- [27] S.Kalb: Dissertation, Marburg (1974)
- [28] H.J.Keller, W.Richter: Automatische rechnerische Auswertung potentiometrischer Titrationen, Metrohm Bulletin, Vol.2, Nr.10 (1971)
- [29] G.Kortüm: Lehrbuch der Elektrochemie, Verlag Chemie, Weinheim (1966)
- [30] G.Kraft, J.Fischer: Indikation von Titrationen, Walter de Gruyter, Berlin/New York (1972)
- [31] G.N.Lewis, M.Randall: J.Americ.Chem.Soc. 43, 1112 (1921)
- [32] R.Ludwig: Methoden der Fehler- und Ausgleichsrechnung, Vieweg-Verlag, Braunschweig (1969)
- [33] H.R.Mahler, E.H.Cordes: Biological Chemistry, Harper and Row, New York/Evanston/London (1969)
- [34] A.N.Martin, J.Swarick, A.Cammarata: Physikalische Pharmazie, Wissenschaftliche Verlagsges., Stuttgart (1975)
- [35] W.Parzefall: Dissertation, Marburg (1975)

- [36] G.A.Rechnitz, J.E.Mc Clure: Anal.Chem. 38, 136 (1966)
- [37] H.Späth: Spline-Algorithmen, R.Oldenbourg Verlag, München/Wien
(1973)
- [38] J.Stoer: Einführung in die numerische Mathematik I, Springer-
Verlag, Berlin/Heidelberg/New York (1972)
- [39] J.Stoer, R.Bulirsch: Einführung in die numerische Mathematik II,
Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York
(1973)
- [40] P.Surmann: Dissertation, Marburg (1976)
- [41] C.F.Tubbs: Anal.Chem. 26, 1670 (1954)
- [42] J.Weissinger: Höhere Mathematik I, Universität Karlsruhe (1969)
- [43] J.Weissinger: Höhere Mathematik II, Universität Karlsruhe (1969)
- [44] S.Wolf: Z.Anal.Chem. 250, 13 (1970).

Lebenslauf

Als zweites Kind des Alois Glaser und seiner Ehefrau Katharina, geb. Groß, wurde ich am 24. April 1949 in Ertingen geboren. Nach der Grundschulzeit besuchte ich ab 1960 das Gymnasium in Riedlingen und schloß dort im Juni 1968 den mathematisch-naturwissenschaftlichen Ausbildungsgang mit dem Abitur ab. Im Herbst desselben Jahres konnte ich an der Universität (TH) Karlsruhe das Studium der Mathematik aufnehmen, das ich im Frühjahr 1974 nach bestandenem Diplom erfolgreich zu Ende brachte. In dieser Zeit, nach dem Vordiplom, arbeite ich während fünf Semestern als hilfswissenschaftlicher Mitarbeiter und Tutor am Institut für Angewandte Mathematik von Herrn Prof.Dr. J.Weissinger. Seit Oktober 1974 bin ich am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität Marburg im Arbeitskreis und unter Leitung von Herrn Prof.Dr. S.Ebel mit meiner Promotion beschäftigt. Zwischendurch absolvierte ich das Instrumentalpraktikum für Fortgeschrittene und ein Praktikum der Polymeren. Seit Oktober 1976 bin ich als wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Herrn Prof.Dr. S.Ebel angestellt.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren:

Becker, Bierlein, Burg, Buß, Dieter, Ebel, Eberhard, Felsch, Fritz, Goos, Grobe, Günther, Hartke, Heuser, Kuhn, Kulisch, Kunle, Leopoldt, Mertins, Miesner, Rautmann, Ruppel, Schmidt, Schönauer, Stöckmann, Uhl, Walter, Weissinger, Zielerp.

